

В. А. ГУСЕЛЬ  
И. В. МАРКОВА

СПРАВОЧНИК  
ПЕДИАТРА  
ПО  
КЛИНИЧЕСКОЙ  
ФАРМАКОЛОГИИ



В. А. ГУСЕЛЬ, И. В. МАРКОВА

СПРАВОЧНИК  
ПЕДИАТРА  
ПО  
КЛИНИЧЕСКОЙ  
ФАРМАКОЛОГИИ



Ленинград  
«МЕДИЦИНА»  
Ленинградское отделение  
1989

ББК 57.3

Г 96

УДК 615.2/.3.03 : 616-053.2

Рецензент:

*А. И. Подлесная*, д-р мед. наук, ст. науч. сотр.,  
консультант НИИ гигиены и профпатологии Минздрава СССР.

For summary see page 319

Гусель В. А., Маркова И. В.

Г 96 Справочник педиатра по клинической фармакологии. — Л.: Медицина, 1989. — 320 с.: ил.

ISBN 5-225-01636-7

В книге представлены общие принципы фармакотерапии у детей, механизм действия, фармакодинамика, фармакокинетика и показания к применению лекарственных средств, что позволяет правильно выбрать препарат и индивидуально скорректировать терапию, а также контролировать ее эффективность. Описаны нежелательные эффекты, возникающие при введении лекарств, их синергистическое и антагонистическое действие, формы выпуска и пути введения. Материал излагается по синдромному принципу.

Для педиатров, фармакологов.

Г 4108170000 — 126 178 — 89  
039(01) — 89

ББК 57.3

ISBN 5-225-01636-7

© Издательство «Медицина», Москва, 1989 г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие . . . . .	6
Введение . . . . .	6
Часть I. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ	
Глава 1. <i>Основные понятия и термины</i> . . . . .	9
Фармакодинамика . . . . .	9
Фармакокинетика . . . . .	9
Взаимодействие лекарств . . . . .	26
Нежелательные эффекты лекарств . . . . .	32
Методы контроля эффективности и безопасности фарма- котерапии и клинического испытания лекарств . . . . .	32
Глава 2. <i>Педиатрические аспекты</i> . . . . .	33
Фармакогенетика . . . . .	33
Влияние лекарств на эмбрион и плод . . . . .	36
Влияние лекарств на новорожденных. Дозирование ле- карств . . . . .	37
Выведение лекарств с молоком матери . . . . .	37
Часть II. ЧАСТНЫЕ РАЗДЕЛЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ	
Глава 3. <i>Витаминопрепараты</i> . . . . .	42
Жирорастворимые витамины . . . . .	43
Водорастворимые витамины . . . . .	49
Глава 4. <i>Невитаминовые кофакторы</i> . . . . .	63
Глава 5. <i>Ферментные и антиферментные препараты</i> . . . . .	66
Глава 6. <i>Препараты цинка и меди</i> . . . . .	68
Глава 7. <i>Лекарственные средства, используемые при наруше- ниях функций ЦНС</i> . . . . .	70
Ноотропные средства . . . . .	70
Транквилизаторы . . . . .	73
Противосудорожные средства . . . . .	74
Снотворные средства . . . . .	77
Наркотические анальгетики . . . . .	78
Глава 8. <i>Противовоспалительные средства</i> . . . . .	83
Нестероидные противовоспалительные средства . . . . .	83
Стероидные противовоспалительные средства . . . . .	91
Противоревматические средства длительного действия . . . . .	95
Глава 9. <i>Лекарственные средства, используемые при сердечной недостаточности</i> . . . . .	102
Средства, улучшающие сократительную функцию мио- карда . . . . .	103
Средства, осуществляющие гемодинамическую разгрузку сердца . . . . .	114

Венозные вазодилататоры . . . . .	115
Артериальные вазодилататоры . . . . .	116
Вазодилататоры смешанного действия . . . . .	118
Мочегонные средства . . . . .	121
Средства смешанного действия (усиливающие сократимость миокарда и уменьшающие нагрузку на сердце) . .	130
Глава 10. <i>Противоаритмические средства</i> . . . . .	133
Средства, используемые при тахикардиях . . . . .	133
Препараты, уменьшающие проницаемость мембран для ионов . . . . .	135
Препараты, снижающие проницаемость мембран для натрия и увеличивающие для калия . . . . .	139
Препараты, ингибирующие медленный трансмембранный ток ионов кальция . . . . .	140
β-Адреноблокаторы . . . . .	141
Препараты, тормозящие реполяризацию . . . . .	143
Средства, используемые при брадикардиях . . . . .	144
Глава 11. <i>Лекарственные средства, используемые при нарушениях сосудистого тонуса и кровоснабжения тканей</i> . . . .	146
Антигипертензивные средства . . . . .	146
Активаторы тормозных структур ЦНС, снижающие симпатическую импульсацию к сосудам и сердцу . . .	147
Симпатолитики . . . . .	149
α-Адренолитики . . . . .	151
Ингибиторы ангиотензин-I конвертирующего фермента	151
Миотропные средства . . . . .	152
Антигипотензивные средства . . . . .	153
Глава 12. <i>Противоанемические средства</i> . . . . .	156
Глава 13. <i>Средства, применяемые при нарушениях свертывания крови</i> . . . . .	160
Гемостатические средства . . . . .	160
Прямые коагулянты . . . . .	160
Непрямые коагулянты . . . . .	161
Ингибиторы фибринолиза . . . . .	164
Средства, стимулирующие агрегацию и адгезию тромбоцитов . . . . .	164
Средства, понижющие проницаемость сосудов . . . .	165
Антитромботические средства . . . . .	166
Прямые антикоагулянты . . . . .	166
Непрямые антикоагулянты . . . . .	169
Фибринолитические средства . . . . .	170
Средства, препятствующие агрегации тромбоцитов	171
Средства, препятствующие агрегации эритроцитов . .	172
Глава 14. <i>Лекарственные средства, используемые при нарушениях дыхания</i> . . . . .	174
Средства, применяемые при синдроме бронхальной обструкции (СБО) . . . . .	174
Бронхоспазмолитические средства . . . . .	174
Средства, используемые при преобладании в патогенезе СБО воспалительного отека бронхов с экссудацией отечной жидкости в их просвет . . . . .	182
Средства, уменьшающие обтурацию дыхательных путей секретом . . . . .	183
Средства, тормозящие освобождение тучными клетками медиаторов анафилаксии . . . . .	185
Средства, используемые при нарушениях дыхания у новорожденных . . . . .	188
Средства, используемые при остром стенозирующем ларинготрахеите (ОСЛТ) . . . . .	190
Глава 15. <i>Лекарственные средства, используемые при заболеваниях желудочно-кишечного тракта</i> . . . . .	192
Препараты, применяемые при увеличении активности кислотнопептического фактора . . . . .	192

Препараты, активирующие процесс регенерации слизистой оболочки . . . . .	198
Препараты, используемые при ферментативной недостаточности . . . . .	201
Средства, используемые при нарушениях моторики желудка и кишечника . . . . .	202
Средства, используемые при кишечном дисбактериозе . . . . .	207
Средства, используемые при нарушениях желчеотделения . . . . .	207
<b>Глава 16. Лекарственные средства для лечения инфекционных заболеваний . . . . .</b>	<b>210</b>
Антибиотики . . . . .	210
Пенициллины . . . . .	211
Цефалоспорины . . . . .	216
Эритромицины и олеандомицины . . . . .	221
Линкомицины и клиндамицины . . . . .	223
Аминогликозиды . . . . .	223
Левомецитин . . . . .	227
Тетрациклины . . . . .	230
Полимиксины . . . . .	233
Фузидин . . . . .	234
Рифампицин . . . . .	234
Осложнения . . . . .	236
Сульфаниламидные препараты . . . . .	237
Нитрофураны . . . . .	241
Оксихинолины . . . . .	242
Противоглистные средства . . . . .	244
Противовирусные средства . . . . .	247
Противопаразитарные средства . . . . .	249
Иммуностимуляторы . . . . .	249
<b>Глава 17. Лекарственные средства, применяемые при нарушениях водно-солевого обмена и кислотно-основного состояния . . . . .</b>	<b>253</b>
<b>Глава 18. Лекарственные средства и меры при острых отравлениях . . . . .</b>	<b>265</b>
Удаление невсосавшегося яда . . . . .	266
Удаление всосавшегося яда . . . . .	269
Противоядия . . . . .	272
Поддержание жизнеобеспечивающих функций организма . . . . .	276
Приложения . . . . .	287
Предметный указатель . . . . .	314

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Данный справочник предназначен для педиатров общего профиля. Его задача — ознакомить широкий круг врачей с современными достижениями клинической фармакологии.

Содержащиеся в справочнике сведения могут помочь более рациональному использованию лекарств как при оказании помощи больному ребенку, так и для профилактики ряда заболеваний. Начинается справочник с общих положений, характеризующих принципы лекарственной терапии у детей, фармакокинетику лекарств у детей разного возраста, трактовку различных ее терминов и положений.

Материалы, содержащиеся в справочнике, характеризуют лекарства, наиболее широко применяемые педиатрами в нашей стране. О каждой группе препаратов, а при необходимости — и о каждом лекарственном веществе представлены в возрастном аспекте следующие данные:

- фармакодинамика, знание которой необходимо для понимания механизма как терапевтического, так и токсического (при передозировке) действия лекарств;
- фармакокинетика — всасывание, распределение, элиминация (удаление) лекарств, — знание которой позволяет понять и правильно выбрать режим применения лекарств у детей разного возраста при различной патологии;
- показания к применению лекарств при разных заболеваниях; названы не только широко известные показания к назначению лекарств, но и недавно появившиеся и даже только намечаемые;
- нежелательные эффекты, возникающие у детей при кратковременном и особенно при длительном применении лекарств; указаны начальные признаки осложнений, меры их профилактики и устранения;
- результаты совместного применения с другими лекарственными веществами; здесь отмечены как возможность, даже желательность или необходимость, так и недопустимость сочетания данного лекарства с другими препаратами, дано обоснование этих положений;
- формы выпуска препарата, пути его введения, дозы для детей разного возраста.

В справочнике препараты сгруппированы по синдрому принципу: применяемые при лечении нарушений сердечно-сосудистой, дыхательной деятельности, желудочно-кишечных расстройств, воспалительных, аллергических заболеваний и пр.

При этом один и тот же препарат, применяемый по разным показаниям, упоминается в разных разделах справочника (например, ацетилсалициловая кислота — и как противовоспалительное средство, и как средство, применяемое при нарушениях свертывания крови), но основные сведения о нем даны в одной главе, а дополнительные — в другой.

## ВВЕДЕНИЕ

Охрана материнства и детства — одна из основных проблем, на которых будут сосредоточены человеческие и материальные ресурсы, вкладываемые в здравоохранение СССР сегодня и завтра.

Грамотно лечить заболевшего ребенка означает прежде всего поставить правильный диагноз болезни, определить этиологическую и патогенетическую сущность синдрома, а затем решить вопрос о необходимости лекарственной терапии вообще, а если она необходима, то и о ее характере.

Вполне естественно, что наиболее грамотно, как правило, применяет лекарственную терапию опытный врач, чья богатая практика, полная успехов и ошибок, связанных с применением фармакологических средств, позволяет ему эмпирически, подчас интуитивно, выбрать правильную тактику фармакотерапии. Однако опыт никогда не может быть всеобъемлющим, а часто он просто мал или его совсем нет.

Эти пробелы опыта должна заполнить методология фармакотерапевтического мышления у постели больного, основанная на научно обоснованных методах индивидуализации выбора фармакотерапии. Такой совокупностью научных знаний, позволяющих оптимизировать фармакотерапию при отсутствии врачебного опыта или весомо дополняющих имеющийся опыт, является клиническая фармакология — современная основа фармакотерапии и ее неотъемлемая часть.

Выделению клинической фармакологии — науки о поведении лекарственных средств в организме больного и здорового человека — предшествовало накопление большого багажа знаний. Вначале это были знания в основном о разнообразных эффектах отдельных лекарственных средств у больных с разным течением того или иного заболевания (фармакодинамика лекарств). Эти знания получали путем детального клинического, клинико-функционального и лабораторного обследования больных до и в процессе лекарственной терапии. В период зарождения клинической фармакологии знания о фармакодинамике лекарств у человека концентрировали врачи — специалисты разного профиля, но в основном терапевты и педиатры. Одним из таких выдающихся фармакотерапевтов был академик АМН СССР Б. Е. Вотчал.

Однако в последние десятилетия, ознаменовавшиеся бурным прогрессом медицинской техники, внедрением в практику врача тонких биохимических, цитологических, микробиологических, электрофизиологических, иммунологических и других методов, произошло накопление громадного арсенала информации о поведении лекарств в организме больных, о фармакокинетике лекарств, об их взаимодействии, о методах прогнозирования режимов введения лекарств в организм больного, о методах контроля эффективности и безопасности лекарств и о многом другом.

Понадобились специалисты, аккумулирующие эту информацию, помогающие ее утилизации на практике. Произошло окончательное формирование новой дисциплины — клинической фармакологии. Во всех передовых странах мира были организованы лаборатории и кафедры клинической фармакологии; специалисты этого профиля вошли в штаты больниц.

Можно назвать несколько монографий по клинической фармакологии, получивших мировое признание и изданных за рубежом:

Drug Treatment. Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics. II Edition/Ed. G. S. Avery. Sydney.— New York: Adis Press, 1980.— 1382 p.

The Pharmacological Basis of Therapeutics. VI Edition/Ed. A. Goodman Gilman, L. S. Goodman, A. Gilman.— MacMillan Publishing Co., Inc., New York, 1980.— 1843 p.

Basic and Clinical Pharmacology. II Edition/Ed. B. G. Katzung.— Lange Medical Publications. Los Altos, California, 1984.— 888 p.

Первые монографии по клинической фармакологии опубликованы и в нашей стране:

Клиническая фармакология/Под ред. В. В. Закусова.— М.: Медицина, 1978.— 607 с.

Метеллиа В. И. Справочник кардиолога по клинической фармакологии.— М.: Медицина, 1980, 1987. 304 с.

Лакин К. М., Крылов Ю. Ф. Биотрансформация лекарственных средств.— М.: Медицина, 1981.— 342 с.

Холодов Л. Е., Яковлев В. П. Клиническая фармакокинетика.— М.: Медицина, 1985.— 463 с.

Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии/Под ред. И. С. Чекмаи, А. П. Пелешука, О. А. Пятака.— Киев: Здоровье, 1987.— 736 с.

Клиническая фармакология, преодолевая естественные трудности, с начала 60-х годов начала внедряться в педиатрию. Одной из предпосылок для развития исследований в области педиатрической клинической фармакологии стала, к сожалению, так называемая «талидомидная трагедия», начавшаяся в Западной Европе в 1962 г. и связанная с применением беременными женщинами недостаточно исследованного седативного препарата, прием которого привел к рождению детей с разнообразными пороками развития (в основном с фокимелией). Хотя после этой трагедии в большинстве стран,

производящих лекарства, было введено правило обязательного изучения безопасности новых препаратов в условиях их применения (например, у беременных, у детей грудного возраста и т. д.), состояние дел с клинической фармакологией в педиатрии в 1972—1973 гг. расценивалось как кризисное. Возникла концепция «терапевтического сиротства» в педиатрии, когда на фоне набиравшего высокий темп «фармакологического бума» подавляющее большинство лекарств выпускалось на рынок без рекомендаций использования их в педиатрии, так как не были проведены соответствующие исследования.

Переломным стал 1979 г., провозглашенный ВОЗ как Год ребенка: состоялись симпозиумы и конференции по фармакологическим исследованиям в педиатрии; началось издание двух специальных международных журналов по проблемам педиатрической фармакологии; в нашей стране стал издаваться реферативный журнал «Клиническая фармакология», включающий разделы педиатрической клинической фармакологии. Вышли из печати первые монографии, обобщающие накопленный в области возрастной экспериментальной и педиатрической клинической фармакологии материал:

Маркова И. В., Калиничева В. И. Педиатрическая фармакология. — Л.: Медицина, 1980. — 495 с. [Перездана в 1987 г.].

Маркова И. В., Шабалов Н. П. Клиническая фармакология новорожденных. — Л.: Медицина, 1984. — 288 с.

Pediatric pharmacology. Therapeutic principles in practice/Ed. S. J. Yaffe. — USA. Grune and Stratton. Inc., 1980. — 493 p.

Principles in pediatric pharmacology/Ed. L. Boreus. — Academic Press, 1982. — 427 p.

Несмотря на несомненный прогресс, наметившийся к настоящему времени в исследованиях по педиатрической клинической фармакологии, есть еще очень много пробелов в наших знаниях. Они касаются и особенностей фармакодинамики лекарств, и параметров их фармакокинетики, и результатов взаимодействия, и, безусловно, особенностей дозирования фармакологических средств у детей.

В данном справочном издании авторы хотели обобщить имеющуюся информацию о клинико-фармакологической характеристике наиболее широко используемых лекарственных средств, расположив их не по группам фармакологических препаратов, а по синдромному принципу. Первая глава справочника содержит материал, позволяющий практическому врачу усвоить терминологию, понятия, используемые в новой дисциплине, принципы клинико-фармакологического мышления.

В работе над справочником были использованы как приведенные выше монографии, так и другие книги, обзоры литературы, оригинальные статьи отечественных и зарубежных авторов по отдельным разделам педиатрии и клинической фармакологии. Не имея возможности упомянуть эти работы в тексте и списке литературы в связи со спецификой издания, авторы выражают благодарность всем исследователям, чьи данные послужили основой для компоновки справочного материала.

Подобный справочник, предназначенный прежде всего для врача-педиатра, подготовлен впервые, и авторы будут признательны за любые конструктивные замечания, которые позволят усовершенствовать его в будущем.

# Часть I. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

## Глава 1. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ И ТЕРМИНЫ

*Клиническая фармакология — это совокупность научно обоснованных принципов рационального выбора лекарственных средств, для терапии данного заболевания или синдрома и индивидуального подбора фармакологических препаратов данному больному, призванных дополнить эмпиризм в фармакотерапии, а также совокупность методов контроля терапевтической эффективности и безопасности лекарств.*

Клиническая фармакология имеет следующие разделы:

- фармакодинамика;
- фармакокинетика;
- взаимодействие лекарств;
- нежелательные эффекты лекарств и методы их профилактики;
- методы контроля эффективности и безопасности лекарственных средств;
- методы клинического испытания лекарств.

### ФАРМАКОДИНАМИКА

Она включает механизм действия (сущность процессов взаимодействия с тканевыми, клеточными или субклеточными рецепторами — специфическими или неспецифическими) и фармакологические эффекты (их содержание и изменения в зависимости от возраста, пола больного, характера и течения заболевания, сопутствующей патологии).

Обычно механизм действия изучается в экспериментах на животных, так как, за редким исключением, он одинаков у животных и человека (в том числе у ребенка). Знание механизма действия позволяет врачу осмысленно выбрать необходимый препарат для лечения. Знать механизм действия необходимо также для правильного комбинирования лекарственных средств: например, нестероидные противовоспалительные средства, тормозя синтез простагландинов, снижают диуретическое действие фуросемида, отчасти обусловленное усилением почечного плазматочка за счет увеличения синтеза простагландинов в почках.

Выбор лекарства для лечения данной болезни или синдрома основывается не только

на знании механизма действия, но и на знании особенностей фармакологических эффектов лекарств при встретившейся патологии в данной возрастной группе больных.

Таким образом, изучение и знание механизмов действия и фармакологических эффектов лекарств (две составные части фармакодинамики) вооружают врача научно обоснованными принципами рационального выбора фармакотерапии при данном заболевании.

### ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика — это совокупность процессов, в результате которых изменяется концентрация лекарственного средства в разных средах организма больного и здорового человека. Основные разделы фармакокинетики: особенности поступления препарата в организм в зависимости от пути введения; всасывание, биоусвояемость лекарств; связывание с белками плазмы крови; распределение; элиминация (биотрансформация и выведение лекарств); математическое моделирование кинетики лекарств в организме больного человека для предсказания оптимального режима дозирования.

Знание фармакокинетики лекарства дает врачу возможность осуществлять индивидуальный подбор лекарственной терапии данному больному, исходя из состояния пораженных патологическим процессом и интактных органов и систем. Необходимо подчеркнуть, что фармакокинетические параметры, полученные в экспериментах на животных, позволяют судить лишь о направленности тех или иных превращений, происходящих с фармакологическим веществом в живом организме, да и то не во всех случаях, так как многие ферментные системы, функционирующие у человека, отсутствуют или малоактивны у животных и наоборот. Таким образом, изучение фармакокинетических процессов, происходящих с лекарством у человека, необходимо проводить у здоровых и больных людей.

Исследование фармакокинетики при разных путях введения лекарства дает возможность рекомендовать конкретный режим дозирования

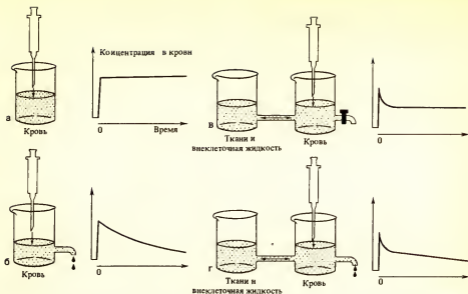


Рис. 1. Модели распределения и выведения лекарственных средств при их быстром внутривенном введении.

Объяснения в тексте.

при определенном пути поступления препарата в организм в зависимости от локализации болезненного процесса, его остроты и тяжести. При этом определяются и сравниваются такие величины, как время начала, максимума и окончания эффекта, концентрации лекарства и его метаболитов в крови и тканях, величины, характеризующие элиминацию вещества (см. ниже).

Наиболее важным фактором, определяющим возникновение фармакологического эффекта, его интенсивность, длительность, является концентрация лекарственного вещества около специфических или неспецифических рецепторов в ткани или органе-мишени. Эту концентрацию необходимо, но крайне трудно, определить для коррекции режима дозирования препарата, интерпретации безуспешности лечения или определения причин возникновения нежелательных реакций. В связи с этим обычно в фармакокинетических исследованиях используют определение концентрации лекарственных веществ в плазме (сыворотке) крови.

Существуют два основных подхода к определению уровня лекарств в крови, преследующих и две разные цели. Первый подход состоит в измерении концентрации препарата в плазме или сыворотке крови на фоне его длительного приема больным (во всяком случае — повторного приема хотя бы в течение нескольких дней). Целью такого анализа чаще всего бывает решение вопроса о том, дает ли выбранная доза такую концентрацию лекарства в крови, которая находится в известном терапевтическом диапазоне концентраций, не пре-

высила ли концентрация препарата в крови терапевтический уровень, став опасной для организма, токсической. Повторное определение концентраций препарата в крови на протяжении курса лечения (особенно необходимое в его начале) называется *терапевтическим мониторингом*. Он особенно необходим при назначении препаратов лития, противоритмических и противознательных средств, сердечных гликозидов, трициклических антидепрессантов, аминогликозидных антибиотиков. Иногда для осуществления терапевтического мониторинга используют слюну, являющуюся практически безбелковым ультрафильтратом крови. Определенная в слюне концентрация вещества пропорциональна концентрации в плазме крови его не связанной с белками фракции. Разработаны методики определения в слюне и пересчета на содержание в плазме крови таких лекарственных средств, как, например, фенобарбитал, литий, теофиллин, дигоксин. Второй подход заключается в многократном, проводимом через заранее установленные промежутки времени, определении изменяющихся концентраций лекарства в крови после его однократного введения. На основе этой информации моделируют фармакологические процессы, происходящие с веществом в организме данного больного. Модель фармакокинетики вещества позволяет в конечном итоге получить рекомендации по оптимальному режиму дозирования изучаемого препарата у данного больного, сэкономить время, затрачиваемое при эмпирическом подборе доз, избежать передозировок лекарства.

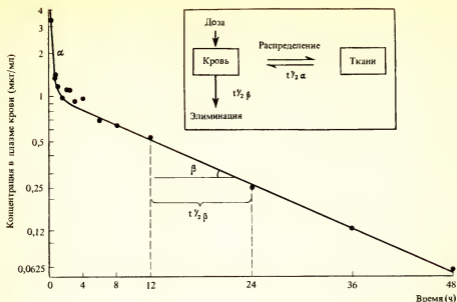


Рис. 2. Изменение концентрации в плазме крови лекарственного вещества после внутривенного введения.

Объяснения в тексте.

Модели фармакокинетики лекарств в простейшей форме изображены на рис. 1. Они представляют собой систему сообщающихся, как правило, между собой камер (отсеков, «компарментов»), в которые лекарственное средство поступает либо непосредственно во время введения, либо постепенно, перемещаясь из того «отсека», в который было введено. Для большинства лекарственных средств моделью их фармакокинетики, моделью создания в плазме крови определенной концентрации, является модель, изображенная на рис. 1, г.

В первом примере (ситуация условная), представленном на рис. 1, а, лекарственное средство поступает в кровь<sup>1</sup>, полностью связывается с белками плазмы крови, не метаболизируется и не экскретируется. Концентрация быстро поднимается от нуля до максимума, соответствующего данной дозе вещества, с последующим длительным сохранением этой максимальной концентрации.

На рис. 1, б, представлен случай, когда существует какой-то путь элиминации лекарственного вещества. Элиминация — это сумма всех метаболических<sup>2</sup> и экскреторных про-

цессов, в результате которых активное вещество исчезает из организма. В связи с постепенным уменьшением количества активного препарата кривая на графике после резкого подъема постепенно снижается. Ее снижение не представляет собой прямую линию, так как постепенное уменьшение концентрации вещества в организме приводит к снижению интенсивности процессов элиминации.

В третьей модели (см. рис. 1, в) лекарственное вещество, попадая в кровь, распределяется и по внесосудистому объему тканей и органов, уравновешиваясь по концентрации: количество лекарства в крови снижается логарифмически до нового устойчивого уровня. При отсутствии элиминации новая концентрация лекарства в крови поддерживается длительно.

Четвертый пример (см. рис. 1, г) иллюстрирует наиболее реалистичную ситуацию, когда лекарственное вещество перераспределяется между двумя камерами и элиминируется. Вначале наблюдается быстрый подъем концентрации от нуля до максимума, за которым следует фаза уравновешивания концентраций в крови и внесосудистом объеме тканей и органов —  $\alpha$ -фаза, а затем более медленная — фаза элиминации ( $\beta$ -фаза). Этим кривым можно придать линейный характер, если наносить на график точки, отражающие не абсолютное количество вещества в плазме крови в данный момент времени, а логарифмы этих количеств. Так как при построении графика логарифмы концентраций вещества наносят против абсолютных величин временных интерва-

<sup>1</sup> Здесь и далее имеются в виду и кровь, и ткани, моментально обменивающиеся препаратом с кровью.

<sup>2</sup> Более правильно определять процессы превращения ксенобиотиков в организме термином «биотрансформация», так как «метаболизм» — это комплекс процессов превращений эндогенных веществ в организме человека.

Таблица 1

Оценка по 5-балльной системе различных методов анализа лекарственных препаратов в биологических пробах по сложности, чувствительности, избирательности и универсальности методов (по Л. Е. Холодову и В. П. Яковлеву, 1985)

Методы	Абсолютная чувствительность		Сложность	Избирательность	Универсальность	Суммарная оценка
	в граммах	оценка				
Масс-фрагментография	$10^{-11} \dots 10^{-12}$	5	-5	5	4	9
Иммунологические	$10^{-10} \dots 10^{-11}$	5	-1	4	1	9
Газовая хроматография:						
детектор электронного захвата	$10^{-10}$	5	-4	4	2	7
детектор плазменно-ионизационный	$10^{-8} \dots 10^{-9}$	4	-3	2	4	7
Жидкостная хроматография:						
детектор ультрафиолетовый	$10^{-7}$	3	-3	4	4	8
детектор флуоресцентный	$10^{-8} \dots 10^{-9}$	4	-4	5	2	7
Тонкослойная хроматография	$10^{-6} \dots 10^{-7}$	3	-1	2	4	8
Полярография	$10^{-6} \dots 10^{-7}$	3	-1	4	1	7
Радиоизотопные	$10^{-11} \dots 10^{-12}$	5	-(2+3)*	2	5	7
Радиохроматографические	$10^{-10} \dots 10^{-11}$	5	-(3+3)*	4	4	7
Микробиологические	$10^{-6} \dots 10^{-7}$	3	-1	3	2	7
Спектрофотометрические	$10^{-6} \dots 10^{-7}$	3	-2	2	4	7
Колориметрические	$10^{-6} \dots 10^{-7}$	3	-3	4	2	6
Флуоресцентные	$10^{-8} \dots 10^{-9}$	4	-2	4	1	7

\* Первая цифра — оценка сложности самого метода, вторая — оценка сложности синтеза меченого препарата.

лов, такой график называют полулогарифмическим.

Пример построения в полулогарифмической шкале графика изменений концентрации хлордиазепоксида (хлордиазепоксид, злениум) после однократного внутривенного введения в дозе 25 мг приведен на рис. 2. Фармакокинетика вещества можно представить себе подчиняющейся законам двухкачественной модели. Начальный отрезок кривой отражает изменение концентрации хлордиазепоксида в  $\alpha$ -фазу (распределение), когда вещество переходит из крови в ткани до установления определенных равновесных уровней (равенство концентраций в тканях и плазме крови не только не обязательно, но и очень редко). Линейная часть кривой характеризует изменение концентрации препарата в  $\beta$ -фазе (элиминация).

Существует много методов определения концентраций лекарственных средств в крови больных (табл. 1). Они составляют основу

фармакокинетических исследований. Современные методы определения уровня лекарств в плазме или сыворотке крови вестороние рассмотрены и сопоставлены в монографии Л. Е. Холодова и В. П. Яковлева «Клиническая фармакокинетика» (М., 1985).

Лекарственные вещества обычно определяют в плазме или сыворотке крови (сыворотка отличается от плазмы отсутствием фибрина). Большинство фармакологических средств не связывается с фибрином; кроме того, использовать в исследованиях сыворотку удобнее, так как для предотвращения свертывания крови необходимо добавление антикоагулянтов (гепарина, цитратов, этилендиаминтетраацетата и др.). Они влияют и на концентрацию лекарственного средства в пробе (особенно, если она мала, — кровь из пальца), и на результаты анализа. Определение препаратов в цельной крови нецелесообразно, так как многие из них накапливаются в форменных

элементах, главным образом в эритроцитах, и эта фракция не участвует в динамических и кинетических процессах.

Большинство факторов, влияющих на величину концентрации лекарства в крови, а значит, и в области рецепторов в тканях и органах-мишенях, можно свести к основным трем переменным процессам: поступление в организм, распределение и элиминация. Основные смысловые и математические характеристики этих процессов будут рассмотрены ниже.

**Поступление лекарственных средств в организм.** Наиболее частым и удобным путем введения лекарства в организм является его прием через рот; большое значение при этом имеют характеристики всасывания препарата: скорость, полнота, преимущественная локализация, влияние на степень всасывания pH содержимого желудка и кишечника, пищи.

Важным понятием фармакокинетики является *биосвоеимость лекарства* ( $f$ ) — доля введенной внутрь дозы вещества, которая поступает в системный кровоток в активной форме. Дело в том, что принятое через рот лекарство не только может инактивироваться в желудочно-кишечном тракте, связываться или сорбироваться компонентами пищи, но и биотрансформироваться в клетках слизистой оболочки, а главное — в печени, куда попадает сразу после всасывания в кровь из желудка и кишечника через воротную вену. Этот процесс инактивации в печени лекарств при первом ее прохождении сразу после всасывания, до попадания в системный кровоток, традиционно называется «метаболизмом (лучше — биотрансформацией) первого прохождения». Весь же комплекс процессов, приводящих к инактивации лекарственного вещества до его попадания в системный кровоток, называется *престимейной элиминацией*.

Необходимо отметить, что на величину биосвоеимости сказываются, кроме инактивации вещества, и технология его изготовления. Так, препараты в виде порошков (особенно мелкодисперсных), как правило, всасываются лучше, чем в виде таблеток, а в жидкой форме — еще лучше. Чем больше биосвоеимость препарата, тем меньшие его дозы требуются для достижения лечебного эффекта, меньше нежелательных эффектов со стороны, по крайней мере, желудочно-кишечного тракта, дешевле лечение.

Биосвоеимость лекарства определяется по формуле:

$$f = \frac{S_{\text{вн}} \cdot D_{\text{вн}}}{S_{\text{вв}} \cdot D_{\text{вв}}}, \quad (1)$$

где  $S$  — площадь под кривой изменения во времени концентрации ( $C$ ) лекарственного вещества в плазме крови;  $D$  — доза вещества;  $\text{вн}$  — внутрь;  $\text{вв}$  — внутривенно.

Под концентрацией в плазме крови (ПК) всегда понимают сумму свободной и связанной с белками фракций. Кривая строится по точкам — концентрациям вещества, определенным в ПК через установленные интервалы времени. Площадь под кривой на графике

подсчитывается общепринятыми в геометрии методами.

При назначении лекарственных средств через рот их всасывание в основном происходит в тонком кишечнике, однако всасывание в желудке также имеет определенное значение, особенно у грудных детей, у которых тонкая и богатая сосудами слизистая оболочка.

Скорость и степень всасывания лекарств в желудке и кишечнике зависят от того, является ли вещество преимущественно водорастворимым или жирорастворимым, является ли оно слабой кислотой или слабым основанием, какова свойственная этому веществу величина  $pK_a$  (величина  $pH$ , при которой диссоциирует 50 % молекул вещества). Последний показатель определяет степень диссоциации ксеинобиотика (чужеродного организму соединения, поступающего в его внутреннюю среду) в зависимости от  $pH$  среды внутри организма, куда попало лекарственное вещество. Необходимо подчеркнуть, что все эти параметры имеют значение не только для всасывания лекарства в кровь из желудочно-кишечного тракта, но и для его проникновения через любые мембранные барьеры в организме. Зная физико-химические свойства лекарственных средств и характеристику процессов проникновения ксеинобиотика через различные тканевые барьеры, можно предсказать (конечно, приблизительно), как тот или иной препарат будет всасываться в кровь, распределяться в органах и тканях, выводиться из организма.

Существуют четыре механизма, посредством которых лекарственные средства преодолевают тканевые барьеры.

**Пассивная диффузия** через «водные поры», имеющиеся между клетками эпидермиса, эпителиа слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, роговицы, эндотелия капилляров и т. д. Следует подчеркнуть, что эпителиальные клетки разделены очень узкими промежутками, через которые проходят только молекулы, имеющие массу 100...150 дальтон (литий, этиол). «Водные поры» между клетками эндотелия капилляров значительно больше, и через них могут проникать молекулы, имеющие массу до 30 000 дальтон. Исключение составляют капилляры мозга, не имеющие таких пор, кроме капилляров гиподиффузии и зифидарной областей, срединного возвышения, хорионального сплетения и *area postrema*.

**Пассивная диффузия** через мембраны клеток по градиенту концентрации путем *растворения в липидах мембран* — наиболее важный механизм, так как для большинства лекарств характерна значительно большая растворимость в липидах, чем в воде. Отношение растворимости в липидах к растворимости в воде для каждого вещества можно оценить по приводимому при описании физико-химических свойств коэффициенту октаола/вода или оливковое масло/вода. Если этот коэффициент равен единице, то растворимость данного вещества в масле (липидах) и воде одинакова; если он больше единицы, то вещество лучше растворимо в липидах.

Если лекарственное вещество при значениях pH, свойственных средам организма, находится главным образом в неионизированном виде, оно лучше растворимо в липидах, чем в воде, и хорошо проникает через биологические мембраны. Если вещество ионизировано, оно плохо проникает через мембраны клеток в различные органы и ткани, но обладает лучшей водорастворимостью. В плазме крови, в тканевой жидкости, в клетках различных органов и тканей в физиологических условиях поддерживается pH 7,3...7,4. Иной pH имеют содержимое желудка и кишечника, моча, воспаленные ткани и ткани в состоянии гипоксии. pH среды определяет степень ионизации молекул слабых кислот и слабых оснований (среди лекарств встречаются и те, и другие, хотя, пожалуй, слабых оснований больше) согласно формуле Хендерсона — Хассельбаха для слабых кислот:

$$\lg \frac{\text{Неионизированная форма}}{\text{Ионизированная форма}} = \text{pKa} - \text{pH}, \quad (2)$$

для слабых оснований:

$$\lg \frac{\text{Ионизированная форма}}{\text{Неионизированная форма}} = \text{pKa} - \text{pH}. \quad (2a)$$

Зная pH среды и pKa вещества (табл. 2), можно по вычисленному логарифму определить степень ионизации лекарства, а значит, и степень его всасывания из желудочно-кишечного тракта, реабсорбции или экскреции почками при разных значениях pH мочи и т. д.

В качестве примера приведем подобные расчеты, касающиеся фенобарбитала. Его pKa равен 7,4. Предположим, что pH мочи составляет 6,4. По приведенной выше формуле (2) lg отношения неионизированной и ионизированной форм фенобарбитала равен в этих условиях  $7,4 - 6,4 = 1$ . По таблице антилогарифмов находим, что антилогарифм 1 равен 10, т. е. отношение неионизированной и ионизированной форм фенобарбитала при pH мочи 6,4 составит 10. Отсюда следует, что неионизированных молекул фенобарбитала в этих условиях в 10 раз больше, чем ионизированных, а значит, он будет реабсорбироваться хорошо.

Для «щелочной» мочи (pH 8):

$$\lg \frac{\text{Неионизированная форма}}{\text{Ионизированная форма}} = 7,4 - 8 = -0,6;$$

$$\text{анти} \lg (-0,6) = 0,25 (1/4).$$

Это значит, что на каждую 1 неионизированную молекулу фенобарбитала приходится в этих условиях 4 ионизированные молекулы, и препарат будет в большей степени выводиться, чем реабсорбироваться. При передозировке фенобарбитала подщелачивание мочи является одним из методов борьбы с интоксикацией.

Подобные расчеты можно провести и по поводу всасывания лекарства в желудке и кишечнике детей разного возраста, учитывая разный pH среды желудка и принимая во внимание, что главным образом всасывание здесь происходит путем пассивной диффузии.

Для предсказания возрастных особенностей всасывания лекарственных средств в желудке надо учитывать, что pH в нем на высоте секреции соляной кислоты составляет у детей месячного возраста 5,8; в возрасте 3...7 мес — около 5; 8...9 мес — 4,5; к 3 годам — 1,5...2,5, как у взрослых. В кишечнике имеет место слабощелочная реакция (7,3...7,6).

Для того чтобы увеличить всасывание лекарств, названных через рот, а значит, и их биодоступность, необходимо руководствоваться следующими принципами: 1) лекарства — слабые кислоты — тем лучше всасываются, чем более кислой является среда в желудке, так как меньше при этом диссоциируют; лекарства — слабые основания, — наоборот, лучше всасываются из более щелочной среды, поэтому их часто рекомендуют запивать щелочными минеральными водами или молоком, которые к тому же ускоряют опорожнение желудка в двенадцатиперстную кишку; 2) наиболее кислой среда желудка бывает во время и сразу после еды, наименее кислой — за 1 ч или через 1,5...2 ч после еды; 3) чем быстрее лекарственный препарат поступает в кишечник (с очень большой всасывающей поверхностью), тем скорее он всасывается, создавая большие концентрации в крови. В связи с этим нужно учитывать, что характер пищи также влияет на опорожнение желудка, в частности у грудных детей; при вскармливании грудным молоком опорожнение желудка происходит через 2...3 ч, коровьим молоком — через 3...4 ч, существенно возрастают при увеличении количества жира и белка в пище.

*Всасывание с помощью специальных носителей* (облегченное всасывание) предполагает перенос некоторых веществ через клеточные мембраны с помощью имеющихся в них переносчиков: белков-ферментов или транспортных белков. Так осуществляется перенос аминокислот через гематоэнцефалический барьер, плаценту, слабых кислот — в проксимальных извитых канальцах почек.

*Всасывание посредством пиноцитоза.* Лекарственные средства, молекулярная масса которых превышает 1000, могут войти в клетку только с помощью пиноцитоза — поглощения внеклеточного материала мембранными везикулами. Этот процесс особенно важен для лекарственных средств полипептидной структуры.

Необходимо подчеркнуть, что именно у детей биодоступность препаратов труднопредсказуема и обычно широко варьирует, так как при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, при острых инфекциях, при гипертермиях возникают колебания pH, кровоснабжения слизистой оболочки; кроме того, мало изучено влияние микрофлоры кишечника на лекарственные препараты. У детей младшего возраста недостаточно развиты ферментные системы активного всасывания некоторых веществ; слабее функционируют ферменты, образующие в кишечнике полиарны, хуже всасывающиеся метаболиты, зато лучше «работают» ферментные системы, гидролизующие эфиры лекарств. От-

Константы ионизации некоторых лекарственных веществ

Слабые кислоты	pKa	Слабые основания	pKa
Ампициллин	7,2	Адреналин	8,7
Ацетилсалициловая кислота	3,5	Амилорид	8,7
Бутамид	5,3	Аминазин	9,3
Дифенин	8,3	Анаприлин	9,4
Дихлотиазид*	6,8; 9,4	Апрессин	7,1
Ибупрофен	4,4	Атропин	9,7
Кромолин-натрий	2	Димедрол	9
Леводофа	2,3	Изадрин	8,6
Метилдофа*	2,2; 9,2	Имнзин	9,5
Метотрексат	4,8	Канамицин	7,2
Парацетамол	7,2	Кодеин	8,2
Пеницилламин	1,8	Лидокаин	7,9
Салициловая кислота	3	Мезатон	9,8
Сульфадiazин	6,5	Метилдофа*	10,6; 12
Теofilлин	8,8	Морфин	7,9
Фенобарбитал	7,2; 7,4	Новокаин	9
Фуросемид	3,9	Новокаиномид	9,2
Хлорпропамид	5	Норадреналина гидротартрат	8,6
Этакриновая кислота	3,5	Октадин*	8,3; 11,4
Этаминал-натрий	8,1	Пентазоцин	9,7
		Пилокарпин*	1,4; 6,9
		Пиндолол	8,8
		Пропазин	9,4
		Сибазон (седуксен, диазепам)	3,3
		Скополамин	8,1
		Стрихнин*	8; 2,3
		Тербуталин	10,1
		Тиоридазин	10,5
		Фенамин	9,8
		Физостигмин*	7,9; 1,8
		Фторфеназин*	8; 3,9
		Хинидин*	8,5; 4,4
		Хлозепид (хлордиазепоксид, элениум)	4,6
		Хлорохин*	10,8; 8,4
		Эрготамин	6,3
		Эфедрин	10,6

\* Эти вещества имеют больше одной нонизационной группы.

сутствие единой закономерности в возрастных величинах всасывания лекарств иллюстрируют следующие примеры: в периоде новорожденности теofilлин всасывается на 80 %, кофен — полностью; биоусвояемость индометацина в 6,5 раз меньше при приеме внутрь, чем при парентеральном введении. Приведенные данные могут послужить первым аргументом против использования каких-либо формул пересчета доз лекарственных средств для детей, исходя из доз для взрослых, так как единый подход к дозированию разных лекарств в детском возрасте состоит в отсутствии единого подхода.

Ректальный путь введения лекарств у детей дает в целом более низкие цифры биоусвояемости, чем введение через рот, что иллюстрирует табл. 3.

Поэтому у детей младшего возраста предпочтительнее парентеральное введение лекарственных средств, чаще всего внутримышечное или внутривенное, а при нарушениях гемодинамики, микроциркуляции — только внутривенное, которое всегда должно быть медленным, лучше — капельным. При введении низких доз лекарств внутривенно детям с малой массой тела необходимы очень точный расчет дозы и учет величины «мертвого» объема шприца, в связи с чем лучше пользоваться разведенными растворами препаратов.

При введении лекарственных средств в вену пуговницы следует учитывать, что только в течение нескольких часов после родов функционирует венозный (аранциев) проток, через который около 50 % препарата, минуя печень, попадает в нижнюю полую вену. После закры-

Максимальная концентрация в плазме крови лекарств и ее возникновение при разных путях введения

Препарат	Концентрация, мкг/мл		Время	
	ректально	через рот	ректально	через рот
Индометацин	2,15	2,85	50 мин	100 мин
Сибазон (седуксен)	0,09	0,19	4 ч	1 ч
Теofilлин	0,12	0,6	1 ч	4 ч
Ацетилсалициловая кислота	25	40	2 ч	1 ч

тия араншива протока все лекарство транспортируется в печень.

**Распределение лекарственных средств.** Всасывающиеся из желудочно-кишечного тракта или введенные парентерально лекарственные вещества, поступая в кровь, связываются с альбуминами и (в меньшей степени) с кислыми  $\alpha$ -глобулинами. Количественно связывание у детей может не отличаться от такового у взрослых; лишь в периоде новорожденности содержание альбуминов в плазме крови заметно ниже, чем у более старших детей и взрослых. Важно, однако, подчеркнуть, что даже при одинаковом в процентном отношении связывании лекарств с белками плазмы крови у детей младшего возраста соединения лекарств с белками менее прочно, чем у старших детей, и фармакологические средства легче вытесняют друг друга из соединений с белками и легче вытесняются некоторыми веществами эндогенного происхождения, например свободными жирными кислотами.

Связывание с белками плазмы крови, несомненно, оказывает большое влияние на распределение лекарственных средств, на скорость и степень обмена вещества между кровью и тканями. Если бы только эта характеристика влияла на распределение препарата, то лекарственные средства, сильно связанные с белками плазмы, в большей степени концентрировались бы в сосудистом русле, а лекарства, слабо связывающиеся с альбуминами крови, быстро и в большом количестве покидали бы кровяное русло, уходя в межклеточную жидкость, связываясь с мембранными и втирикулярными структурами. Такие примеры, безусловно, можно привести, однако на распределение лекарственных средств влияют и другие факторы: уже упоминавшийся ранее коэффициент  $rK_a$ , степень связывания вещества со структурами клеток, коэффициент распределения масло/вода.

В фармакокинетике существует показатель, который характеризует распределение лекарственного средства с учетом всех факторов, влияющих на этот процесс, и позволяет многое понять в судьбе препарата и рассчитать другие параметры его характеристики. Такой величиной является так называемый *объем распределения* вещества, про который традиционно говорят — «кажущийся объем распределения», что излишне, так как вполне понятно, что речь идет о величине абстрактной.

**Объем распределения ( $V_d$ )<sup>1</sup> — гипотетический объем жидкостей, который необходим при равномерном распределении лекарственного вещества во всех частях организма для создания концентрации ( $C_0$ ) в нем, равной таковой в плазме крови в конце внутривенного введения определенной дозы ( $D$ ) вещества при условии его мгновенного распределения.**

$$V_d = \frac{D}{C_0} \quad (3)$$

$C_0$  называют кажущейся начальной концентрацией препарата. Это концентрация, которая получилась бы при мгновенном распределении внутривенно введенного препарата по органам и тканям в однокамерной модели на рис. 1, а, или в объеме центральной камеры (кровь и моментально обменивающиеся с ней препаратом ткани и органы) в многокамерной фармакокинетической модели. Величину  $C_0$  можно получить, продолжив на графике, приведенном на рис. 2, начальный отрезок кривой до пересечения с вертикальной осью графика.

Существует также понятие о стационарной концентрации (steady state concentration —  $C_{ss}$ ) в плазме крови. Так определяют концентрацию, которая устанавливается в крови при поступлении лекарства в организм с постоянной скоростью. При прерывистом введении препарата существуют  $C_{ss}^{max}$  — после очередного введения лекарства и  $C_{ss}^{min}$  — перед очередным введением.

Если в формулу (3) подставлять всю дозу вещества, введенного в организм больного, выражая ее, например, в миллиграммах, а концентрацию  $C_0$  подставляя в формулу, выражать в миллиграммах на литр, то объем распределения будет выражаться в литрах и укажет на общий объем жидкости, необходимый для распределения всего введенного количества вещества при концентрации  $C_0$ :

$$V_d = \frac{D \text{ (мг)}}{C_0 \left( \frac{\text{мг}}{\text{л}} \right)}; \frac{\text{мг} \cdot \text{л}}{\text{мг}} = \text{л} \quad (3a)$$

При подстановке в формулу (3) дозы лекарства, выраженной в единицах массы (например, в миллиграммах) на 1 кг массы тела

<sup>1</sup> Буква  $d$  — от англ. distribution — распределение.

Показатели распределения некоторых лекарственных средств у детей и у взрослых

Препарат	$\Delta d$ , л/кг				Связь с белками плазмы крови, %	Клиренс**, мл/(кг × ч)	Период** полуэлиминации $t_{1/2}$ , ч
	Новорожденные	Дети до 1 года	Дети 1...16 лет	Взрослые*			
Фенобарбитал	0,94	0,81	0,61	0,7(49)	51	5,6	100...120
Теофиллин	0,7	—	0,25...0,46	0,3...0,6 (31,5) 5,8(406)	56	51,4	6...8
Дигоксин	7,2	15	16	0,11(7,7)	25	112,5	36
Фуросемид	—	—	—	—	97	166	0,5...0,85

\* В скобках даны величины объема распределения у взрослых исходя из массы тела 70 кг.

\*\* У взрослых.

больного, мы получим величину *удельного объема распределения* ( $\Delta d$ ), выражающегося в литрах на килограмм. Ту же величину можно получить, разделив полученную при решении формулы (3) величину на массу тела больного:

$$\Delta d = \frac{D \left( \frac{\text{мг}}{\text{кг}} \right)}{C_0 \left( \frac{\text{мг}}{\text{л}} \right)}; \quad \frac{\text{мг} \cdot \text{л}}{\text{кг} \cdot \text{мг}} = \frac{\text{л}}{\text{кг}} \quad (3б)$$

или

$$\Delta d = \frac{Vd (\text{л})}{G (\text{кг})} \quad (3в)$$

В большинстве руководств и справочных изданий при характеристике лекарства приводятся величины *удельного объема распределения* (л/кг), хотя обозначается он часто  $Vd$ .

У взрослого молодого человека с массой тела около 70 кг объем крови составляет 5,5 л (около 0,08 л/кг), объем плазмы крови — 3 л (0,04 л/кг), объем внеклеточной жидкости — 12 л (0,2 л/кг), а общий объем жидкости в организме — около 42 л (0,6 л/кг). У новорожденных относительно больше общий объем жидкости в организме: он составляет не 60%, как у взрослых, а 70% от массы тела (0,7 л/кг). Объем внеклеточной жидкости у новорожденных равен 40% от массы тела (около 0,4 л/кг), а у взрослых — 20%.

Данные табл. 4 свидетельствуют о том, что удельный объем распределения у новорожденных превышает таковой у взрослых и (за исключением дигоксина) у детей более старшего возраста. Это не удивительно, так как при введении примерно одинаковых доз на единицу массы тела лекарственное вещество имеет возможность распределяться в большем объеме жидкости (см. выше), создает более низкие концентрации в плазме крови, что и приводит к большей величине  $\Delta d$ . Однако не только относительный объем жидкостей организма влияет на величину объема распределения. Значения  $\Delta d$  дигоксина более чем в 2 раза выше у детей 1...16 лет, нежели у ново-

рожденных и взрослых. В этом возрастном периоде требуются наибольшие дозы дигоксина для достижения терапевтического эффекта (см. гл. 9).

Рассмотрим, какое значение имеет связывание лекарственного вещества с белками плазмы крови. При сравнении характеристик четырех препаратов, приведенных в табл. 4, создается впечатление, что чем больше лекарство связано с белками плазмы крови, тем оно имеет меньшую способность покидать сосудистое русло, уходя в ткани. Действительно, фуросемид, почти полностью связывающийся с белками плазмы крови, имеет объем распределения, ненамного превышающий объем крови взрослого человека. Однако обращает на себя внимание отсутствие пропорциональной зависимости между степенью связи с белками плазмы крови и величиной объема распределения. Так, дигоксин примерно в 2 раза меньше связан с альбуминами плазмы, чем фенобарбитал, а объем распределения последнего почти в 10 раз меньше. Кроме того, есть лекарственные средства, которые связаны с белками плазмы крови на 90% и более (имизин, верапамил, анаприлин, хиинидин и др.), а вместе с тем их объем распределения очень велик и существенно превышает не только объем жидкостей организма человека, но и вообще объем его тела (для указанных веществ  $Vd$  составляет соответственно 1050, 280, 270, 190 л). Все это говорит о том, что целый ряд лекарственных средств значительно больше и сильнее связывается с тканевыми структурами, в частности с белками тканей, чем с белками плазмы крови. Это приводит к созданию высоких концентраций лекарственного вещества в тканях и органах и низких концентраций его в крови, что имеет следствием получение больших величин  $Vd$  при решении формулы (3). Таким образом, величина объема распределения в наибольшей степени характеризует способность лекарственного средства связываться с тканевыми структурами, захватываться тканями.

В распределении лекарственных средств большую роль играют гистогематические барьеры, представляющие собой эндотелиаль-

ные клетки стенки капилляров. У детей эти барьеры, в частности гематоэнцефалический барьер (роль этого барьера играют не только клетки эндотелия, но и астроциты), более проницаемы; через них проходят даже плохо растворимые в липидах вещества. Проницаемость гематоэнцефалического барьера возрастает при повышении осмотического давления плазмы крови. Различные заболевания могут изменять распределение лекарств в организме, влиять на величину  $V_d$ . Развитие ацидоза может способствовать проникновению в ткани лекарств — слабых кислот, которые меньше диссоциируют в таких условиях. Повышение уровня мочевины или остаточного азота, с одной стороны, увеличивает проницаемость гистогематических барьеров у детей и взрослых; с другой стороны, снижает связывание многих лекарств с белками плазмы крови.

**Элиминация лекарственных средств.** Наиболее значащей величиной, характеризующей элиминацию лекарства, является системный, или общий (плазменный), клиренс лекарственного вещества ( $Cl_{\text{общ}}$ ) — это условный объем плазмы (сыворотки) крови, который полностью очищается от лекарственного средства за единицу времени.

Общий клиренс лекарственного средства является суммой клиренсов всех тканей и органов, участвующих в элиминации вещества, — печени, почек, других органов.

Общий клиренс можно рассчитать по формулам:

$$Cl_{\text{общ}} = V_d \cdot k_{\text{эл}} \text{ — для односторонней модели;} \quad (4)$$

$$Cl_{\text{общ}} = V_d \cdot \beta \text{ — для многосторонней модели,} \quad (5)$$

где  $k_{\text{эл}}$  — константа элиминации вещества в  $\text{ч}^{-1}$  или  $\text{мин}^{-1}$ ; часть (процент) вещества, на которую уменьшается за единицу времени количество вещества в организме, представленном в виде одной камеры (части);  $k_{\text{эл}}$  — это константа элиминации и из центральной камеры (кровь плюс ткани, быстро обменивающиеся препаратом с кровью) многосторонней фармакокинетической модели;  $\beta$  — кажущаяся константа элиминации лекарственного вещества из всего организма (а не только из центральной камеры, как  $k_{\text{эл}}$ ), если кинетика лекарства подчиняется законам многосторонней модели.  $\beta$  — комплексный параметр, связанный с другими константами модели.

Так как фармакокинетика большинства лекарственных средств описывается в рамках двухкамерной модели, для нахождения величины  $Cl_{\text{общ}}$  чаще используется формула (5). Кажущуюся константу элиминации можно найти, используя рис. 2. Для этого необходимо определить тангенс угла ( $\beta$ ), образованного прямой линией, отражающей  $\beta$ -фазу кинетики лекарства, и горизонтальной линией, параллельной оси абсцисс:

$$\beta = 2,303 \cdot \lg \beta. \quad (6)$$

Понятно, что при использовании односторонней модели  $\beta = k_{\text{эл}}$ .

Возвращаясь к формулам (4) и (5), следует отметить, что, действительно, если объем жидкости, в котором распределено лекарственное вещество ( $V_d$ ), умножить на величину, показывающую часть, на которую уменьшается количество вещества в организме (или в плазме крови) за единицу времени, то можно получить объем жидкости (или плазмы крови), полностью очищающейся от лекарства за единицу времени.

Для большинства лекарственных средств клиренс является величиной постоянной, независимой от их концентрации в организме; у других элиминация — насыщаемый процесс, ее интенсивность зависит от дозы и концентрации; у таких лекарств (дифенил, ацетилсалициловая кислота) клиренс непостоянен. Существует еще один интересный аспект: скорость элиминации лекарственного средства отдельным органом (главные элиминирующие органы — печень и почки) может быть определена через интенсивность органного кровотока и концентрацию лекарства в крови. Поступление препарата в орган элиминации можно выразить произведением интенсивности протекающей к органу крови на концентрацию в ней лекарства:  $Q \cdot C_i$ . Количественную характеристику препарата, покидающего элиминирующий орган, дает выражение  $Q \cdot C_e$ . Таким образом, степень элиминации можно выразить следующей формулой:

$$\text{Степень элиминации} = Q \cdot C_i - Q \cdot C_e. \quad (7)$$

Если правую часть формулы (7) разделить на концентрацию вещества ( $C_i$ ), имеющуюся до вхождения крови в элиминирующий лекарственный орган, то мы получим выражение для органного клиренса:

$$\begin{aligned} Cl_{\text{органа}} &= \frac{Q \cdot C_i - Q \cdot C_e}{C_i} = \\ &= Q \cdot \frac{C_i - C_e}{C_i} = Q \cdot KЭ, \end{aligned} \quad (8)$$

где  $KЭ$  — это коэффициент экстракции, захвата органом лекарственного вещества.

Элиминация лекарственных средств, имеющих большой коэффициент экстракции, например в печени (апрессин, лидокаин, анипразин, верапамил, морфин, имизин и др.), зависит не столько от скорости их биотрансформации в органе, сколько от скорости (степени) транспортировки их в печень с кровью. Даже небольшие изменения в величине  $KЭ$  для веществ с нитеисивной биотрансформацией в печени могут привести к серьезным изменениям их фармакокинетики и эффектов.

**Период полужизни вещества ( $t_{1/2}$ )** часто называют периодом полувыведения вещества, что более привычно, но менее удачно, так как лекарства не только выводятся, но и биотрансформируются в организме. Часто используют термин «период полужизни», что совсем неудачно, так как лекарства не живут в организме человека. **Период полужизни**

вещества — это время, за которое концентрация его в плазме крови снижается наполовину. Период полужизни можно определить по графику «концентрация — время» (см. рис. 2), измерив интервал времени, за который любая концентрация вещества на кривой уменьшилась наполовину. Для расчета используют формулу:

$$t_{1/2} = \frac{0,693 \cdot V_d}{Cl} \text{ или } t_{1/2} = \frac{0,693^1}{\beta} \quad (9)$$

Период полужизни выражает связь между объемом распределения и клиренсом вещества и зависит от обоих этих параметров. Знание величины периода полужизни лекарственного вещества позволяет врачу оценить время, которое необходимо для изменения концентрации препарата от одной величины до другой. Как показатель распределения или элиминации лекарств  $t_{1/2}$  играет второстепенную роль. Его изменения под влиянием каких-либо патологических процессов не обязательно отражают нарушения элиминации вещества. Кроме того, точное представление о величине  $t_{1/2}$  не всегда подсказывает тактику введения препарата больному, так как уменьшение наполовину концентрации лекарства в плазме крови может сопровождаться как сохранением еще терапевтически действующей новой концентрации, так и возникновением уровня препарата, значительно меньшего, чем терапевтический уровень.

Как уже упоминалось, существуют два основных органа, утилизирующих лекарственные средства, — печень и почки. Органы и системы в биотрансформации фармакологических веществ можно расположить в порядке убывания степени их участия: печень, желудок, кишечник, почки, легкие, кожа, мозг. Значение печени в этих процессах несравнимо выше, чем других органов и систем. Различают два этапа биотрансформации, каждый из которых может иметь и самостоятельное значение. Первый этап — это образование из лекарственного вещества более полярных метаболитов путем их окисления (чаще всего), восстановления, деалкилирования и пр. Главной окисляющей системой ферментов является в организме человека система изоферментов цитохрома Р-450, которая в целом менее активна у детей младшего возраста, чем у взрослых. Это, однако, касается не всех лекарственных препаратов, а потому заранее непредсказуемо. Так, дифенин окисляется в печени новорожденных быстрее, чем у взрослых; бутамид и лидокаин — медленнее, а карбамазепин — с одинаковой скоростью.

Все фармакологические средства можно разделить на 2 группы по скорости инактивации в печени: первые окисляются с малой скоростью, например дифенин, карбамазепин;

вторые — со средней или большой скоростью, например имизин, изадрин, лидокаин, анаприлин. Следует подчеркнуть, что под влиянием монооксигеназных систем из ряда лекарственных веществ при длительном их применении могут образовываться реактивные (токсические) их метаболиты, так называемые эпоксиды и азотсодержащие оксиды, которые при слабости обезвреживающих их систем способны повреждать мембраны клеток, структурные и ферментные белки, нарушать синтез нуклеиновых кислот, вызывать канцерогенез, мутагенез, тератогенез, аллергические реакции. К таким потенциально опасным веществам относятся, например, фенobarбитал, димедрол, фенотиазины, триметоприм.

Второй этап биотрансформации лекарств — это образование конъюгата с остатками различных кислот или других соединений. Как правило, парные соединения фармакологически неактивны. Сульфатирование осуществляется в полной мере уже к рождению ребенка; метилирование — к концу первого месяца жизни; глюкуронидация — к концу второго; соединение с глутатионом — в 3 мес, с глицином — в 6 мес. Недостаточное функционирование одного пути образования парных соединений у детей может компенсироваться другим.

Есть много лекарственных средств, которые оказывают существенное влияние на биотрансформацию других лекарств в печени, угнетая ее (левомицетин, эритромицин, ПАСК, аминазин) или ускоряя (фенobarбитал, дифенин, бутадиион, кофеин, хлорзепид). Комбинируя лекарственные препараты, необходимо учитывать такую возможность. Индукция микросомальных ферментов печеночных клеток фенobarбиталом лежит в основе применения этого препарата для лечения гипербилирубинемии у новорожденных.

Заболевания печени меняют биотрансформацию лекарственных веществ в этом органе. Для лекарств, быстро подвергающихся инактивации в печени, важно состояние печеночного кровотока. Например, при остром гепатите он не снижается, может даже возрастать, поэтому инаktivация веществ с быстрой биотрансформацией не уменьшена: она снижается при цирротическом процессе с обеднением печеночного кровотока. Для веществ, медленно трансформирующихся в печени, более важную роль играет функция печеночных клеток, уровень активности ферментов которых снижается при гепатите, уменьшая инаktivацию этих веществ. При этом частота снижается и синтез белков в печени, а значит, и связывание лекарств в плазме крови, что увеличивает печеночный клиренс. Такие многофакторные особенности биотрансформации лекарств в печени при ее заболеваниях в сочетании с условностью разделения веществ на инаktivирующиеся быстро и медленно делают необходимым изучение данной проблемы в каждом конкретном случае.

Выведение лекарств почками определяется тремя процессами: фильтрацией, секрецией и реабсорбцией. Чем младше ребенок, тем хуже его организм справляется с нагрузкой лекарст-

<sup>1</sup> См. формулу (5).

Таблица 5

Клиренс и период полужизни дигоксина у детей

Фармакокинетический параметр	Возраст детей		
	До 3 дней	1,5...11 мес	2...5 лет
$Cl_{\text{общ}}$ , мл/(мин · кг)	1,8	10,7	5,8
$t_{1/2}$ , ч	68	18	37

веними веществами, хотя это совсем не значит, что почки ребенка любого возраста не приспособлены для поддержания гомеостаза в физиологических условиях. Способность почек к выведению лекарств путем фильтрации проверяется по экскреции инулина или эндогенного креатинина; способность к выведению лекарств путем секреции — по экскреции пара-аминогиппуровой кислоты. К сожалению, установленные онтогенетические закономерности, которые могли бы помочь предсказанию величины почечного клиренса препарата, не существует. Для каждого фармакологического средства параметры почечной экскреции приходится устанавливать специально в каждой возрастной группе детей. Это хорошо видно на примере с дигоксином. Так как  $V_d$  дигоксина меняется от 3-дневного возраста до 5 лет всего лишь в 2 раза, а печеночный клиренс не играет существенной роли в элиминации препарата, то основной причиной колебаний величины  $t_{1/2}$  — это изменение почечного клиренса препарата (см. формулу 9), максимум которого почему-то имеет место в возрасте 1,5...11 мес (табл. 5).

Необходимо отметить интересную закономерность выведения с мочой лекарств со свойствами слабых кислот у новорожденных и грудных детей. Во время сна, длительность которого в данной группе детей наибольшая, pH мочи ниже, чем во время бодрствования. Поэтому упомянутые препараты меньше диссоциируют в моче и легче реабсорбируются, что приводит к уменьшению их экскреции. Лекарства со свойствами слабых оснований, наоборот, выводятся у детей первого года жизни лучше, чем у более старших.

Почечная недостаточность, безусловно, приводит к замедлению экскреции лекарственных веществ; при нефротическом же синдроме они могут выводиться в большей степени, так как экскретируются в связании с белками состояния. Патология почек делает необходимым тщательный анализ их экскреторной функции в сопоставлении с фармакокинетикой используемых лекарственных средств.

**Использование математического моделирования** и данных фармакокинетики для планирования режима дозирования лекарств. Результаты 6–8-кратного определения концентраций лекарственного вещества в крови больного через удаивающийся промежуток времени после однократного введения препарата внутривенно или внутрь лежат в основе построения графика «концентрация — время». Как уже было сказано, график представляет собой экспоненциальную кривую, характери-

зующуюся тем, что отношение любых ее 2 точек, взятых через равные промежутки времени, всегда является одной и той же величиной — константой для данной кривой. Наличие такой константы в фармакокинетике делает взаимосвязь между величинами  $C$  и  $t$  подобной закономерностям ферментсубстратных взаимоотношений в биохимии, которые можно описать уравнением Михаэлиса — Ментен. Это уравнение является наиболее простой математической моделью двухстадийных процессов, протекающих в биологических системах с участием ферментов, а значит, и процессов, происходящих с участием лекарственных веществ в организме. Именно поэтому в литературе часто встречается упоминание о том, что фармакокинетика изучаемого лекарства подчиняется законам уравнения Михаэлиса — Ментен или описывается с помощью этого уравнения. Рассмотрим, что представляет собой уравнение Михаэлиса — Ментен и в чем его сходство с теми основными уравнениями, которые обычно используются для моделирования фармакокинетики лекарств, включаются в специальные математические программы, решаемые для оптимизации режимов дозирования лекарственных средств конкретному больному.

Простая двухстадийная реакция, описываемая уравнением Михаэлиса — Ментен, представляет собой взаимодействие субстрата (лекарства) и фермента (I стадия) и диссоциацию их с освобождением фермента и субстрата (II стадия) с образованием метаболитов (при биотрансформации) или без их образования (например, при транспорте лекарства). Уравнение имеет вид:

$$V = \pm \frac{V_m \cdot C}{K_m + C}, \quad (10)$$

где  $V = \frac{dC}{dt}$  — это или скорость расхода субстрата (лекарства), когда перед уравнением ставится знак «минус», или скорость образования нового субстрата (метаболита), когда перед уравнением ставится знак «плюс». Знаком  $d$  показывается, что  $V$  является функцией изменения  $C$  — концентрации субстрата или лекарства — в зависимости от  $t$ ;  $V_m$  — максимальная скорость процесса при полном насыщении фермента субстратом (т.е. при избытке субстрата или лекарства, чего никогда в фармакологии не бывает);  $K_m$  — константа Михаэлиса диссоциации комплекса фермент — субстрат;  $K_m$  и  $V_m$  определяются опытным путем.

В фармакологии чаще всего  $C$  намиго меньше  $K_m$ , и в связи с этим в знаменателе уравнения Михаэлиса – Ментен можно этой величиной пренебречь, записав его:  $V = \frac{V_m \cdot C}{K_m} = C \cdot \frac{V_m}{K_m}$ . Отношение максимальной скорости процесса к константе диссоциации фермент – субстрат – это постоянная величина; ее называют константой скорости процесса –  $k_m \left( \frac{V_m}{K_m} = k_m \right)$ . Используя эту величину, преобразуем уравнение Михаэлиса – Ментен:

$$V = \frac{dC}{dt} = C \cdot k_m \quad (11)$$

Используя формулу (11), выражающую уравнение Михаэлиса – Ментен применительно к процессам в фармакологии, можно легко понять сущность одной из характеристик фармакокинетических реакций: процесс нулевого (I, II и т. д.) порядка. Порядок процесса показывает, зависит или нет скорость процесса от концентрации вещества, а если зависит, то от концентрации одного вещества (процесс I порядка), двух веществ (II порядка) и т. д. Если в организме существует значительный избыток концентрации фармакологического вещества над активностью фермента, то скорость процесса не будет зависеть от концентрации вещества, так как оно полностью насытит фермент. Скорость процесса будет определяться лишь свойствами фермента, его максимальной способностью взаимодействовать с субстратом. В рассматриваемом случае  $V = V_m$ . Это пример фармакокинетического процесса нулевого порядка, когда скорость процесса не зависит от концентрации. Выведение из организма этанола является процессом нулевого порядка, так как при этом имеет место полное насыщение этанолом фермента, окисляющего его до уксусной кислоты.

Гораздо чаще фармакокинетика имеет дело с процессами, в которых участвует очень небольшое количество лекарственных средств, создающих низкие концентрации по сравнению с взаимодействующими с ними субстратами. Рассматривая процесс связывания лекарства с белками плазмы крови, можно его записать следующим образом:

$$\frac{dC}{dt} = C_{\text{белок}}^1 \cdot C_{\text{лек}}^1 \cdot k_m$$

Складывая степени участвующих в реакции компонентов, получим цифру 2, т. е. данный процесс является процессом II порядка. Однако концентрация белков в плазме крови значительно превышает концентрацию лекарства и практически не изменяется в процессе реакции. В связи с этим скорость реакции зависит фактически только от изменения концентрации лекарства, и такой процесс называют кажущимся процессом I порядка. Следует отметить, что почти все процессы в фармакологии являются процессами I порядка.

После построения на графике экспоненциальной кривой путем нанесения на него

полученных при многократном определении величин меняющейся во времени концентрации лекарственного вещества, производят линеаризацию этой кривой на другом графике (см. рис. 2), исходя на него не абсолютные величины концентраций, а их натуральные (можно и десятичные) логарифмы ( $\ln C$ ). Если линеаризацию таким путем удастся осуществить (чаще всего в фармакокинетике это удастся сделать), то говорят о линейном процессе и применяют для дальнейших расчетов математический аппарат линейных процессов, т. е. процессов, скорость которых прямо пропорциональна концентрации лекарственного вещества. Если же прямая не получается, то процесс считается неллинейным, и нужен другой математический аппарат для анализа такого процесса. В частности, уравнение Михаэлиса – Ментен в чистом виде (10) применяется как раз для описания типичной неллинейной одночастевой модели фармакокинетики препаратов, элиминация которых происходит за счет биотрансформации.

После линеаризации экспоненциальной кривой продолжают линию, характеризующую  $\beta$ -фазу кинетики препарата, до пересечения с ординатой, получая величину  $\ln C_0$  (кажущаяся начальная концентрация для  $\beta$ -фазы), необходимую для дальнейших расчетов. Прямую линию, характеризующую на графике  $\beta$ -фазу кинетики препарата, как и любую прямую, можно описать уравнением:

$$y = a \pm bx, \quad (12)$$

где  $y$  – на нашем графике –  $\ln C$ ;  $x$  – на нашем графике –  $t$ ;  $a$  – это отрезок на оси ординат, когда  $t = 0$ , т. е. – это  $C_0$ ;  $b$  – это константа процесса снижения концентрации или  $k_{\text{эл}}$  (см. выше), равная тангенсу угла наклона прямой, умноженному на 2,303.

Таким образом, вместо выражения (12) можно написать:

$$\ln C_t = \ln C_0 - k_{\text{эл}} t. \quad (13)$$

Формула (13) может служить для определения любой точки на прямой, характеризующей в полулогарифмической шкале  $\beta$ -фазу кинетики препарата.

Применив операцию, обратную логарифмированию – потенцирование, получим формулу для определения любой точки (во время  $t_n$ ) на экспоненте:

$$C_t = C_0 \cdot e^{-k_{\text{эл}} t}, \quad (14)$$

где  $e$  – основание натуральных логарифмов (2,7).

Необходимо подчеркнуть, что, во-первых, мы получили формулу (14), описывающую динамику концентрации препарата для одночастевой модели с внутривенным введением вещества, так как в ней используется одна величина кажущейся начальной концентрации –  $C_0$ , а одна константа скорости процесса –  $k_{\text{эл}}$ , а, во-вторых, сравнение формулы (14) с преобразованным уравнением Михаэлиса – Ментен (11) указывает на их близкое сходство, что делает понятным, почему большинство

фармакокинетических процессов подчиняется законам этого уравнения, описывается им или его модификациями.

Формула для расчета любой концентрации кривой одночастевой модели при введении препарата внутрь сложнее, чем формула (14), так как должна учитывать процесс всасывания препарата ( $k_{01}$  — константа скорости всасывания лекарственного средства):

$$C_t = C_0 \cdot \frac{k_{01}}{k_{01} - k_{02}} (e^{-k_{02}t} - e^{-k_{01}t}). \quad (15)$$

Более приемлема для расчетов фармакокинетических параметров формула, описывающая изменение концентрации препарата с использованием двухчастевой модели (см. рис. 1):

$$C_t = B \cdot e^{-\beta t} + A \cdot e^{-\alpha t}, \quad (16)$$

где  $B$  и  $A - C_0$  для  $\beta$ - и  $\alpha$ -фаз;  $\beta$  и  $\alpha$  — константы элиминации для  $\beta$ - и  $\alpha$ -фаз.

Для расчетов схем дозирования препарата данному больному, кроме приведенных формул, выведены и очень важные другие уравнения, в частности уравнения для расчета  $C_{\max}$  и  $C_{\min}$ , начальной дозы ( $D_0$ ), поддерживающей дозы ( $D_n$ ), интервала времени между приемами разовых доз препарата ( $\tau$ ), которые должны быть не больше максимального интервала ( $\tau_{\max}$ ). Эти уравнения сложны и, как правило, решаются с помощью вычислительной техники. Приведем некоторые из них:

$$D_n = C_{\text{эф}} \cdot \frac{V_d}{f} \cdot e^{k_{01}\tau}; \quad (17)$$

$$D_0 = C_{\text{эф}} \cdot \frac{V_d}{f} \cdot (e^{k_{01}\tau} - 1), \quad (18)$$

где  $C_{\text{эф}}$  — эффективная терапевтическая концентрация (остальные компоненты формул были приведены выше).

$$\tau_{\max} = 3,33 t_{1/2} \cdot \lg [1 + \psi(S - 1)], \quad (19)$$

где  $S$  — характеристика терапевтической ширины

препарата:  $S = \frac{C_s}{C_{\text{эф}}}$ ;  $C_s$  — безопасная

концентрация препарата;  $\psi$  — специальный безразмерный параметр;  $\psi = \frac{1}{x-1} \times \frac{1}{1-\frac{1}{x}}$ , где

$$x = \frac{k_{01}}{k_{02}}.$$

Эти и другие формулы в последние годы включают в специально разработанные программы автоматизированных фармакокинетических расчетов. И в нашей стране, в частности, разработана Л. Е. Холодовым и В. В. Дороховым система программ АСПИД (автоматизированная система программ индивидуализации дозирования). Однако в повседневной практике можно пользоваться целым рядом доступных любому врачу простых методов расчета фармакокинетических параметров, оптимизирующих и индивидуализирующих лекарственную терапию.

Для выбора режима дозирования лекарственного средства необходимо решить 4 задачи: 1) выбрать путь введения препарата; 2) определить его суточную дозу; 3) определить разовые дозы при дробном введении препарата или интервалы времени для равномерного дробления суточной дозы; 4) установить длительность курса лечения. Выбор пути введения препарата и проблемы, связанные с поступлением лекарств в системный кровоток, уже были обсуждены. Известные параметры фармакокинетики лекарств позволяют выбрать и оптимальный режим дозирования каждого лекарственного средства.

Существуют два принципиально отличающихся метода введения лекарственных средств в организм больного ребенка и взрослого:

— продолжительное введение препарата внутривенно (или другим путем) с постоянной скоростью в течение, например, суток, за которые болевой постепенно и равномерно получает суточную дозу лекарственного средства;

— суточная доза дробится, как правило, на равные разовые дозы, которые вводят через одинаковые промежутки времени.

При любом методе введения лекарственных средств их необходимо вводить так, чтобы в организме (в плазме крови) поддерживалась стабильная терапевтическая концентрация. Таким образом, главной целью фармакокинетических расчетов является определение дозы, поддерживающей эту концентрацию. Вначале врач должен выбрать величину необходимой ему терапевтической концентрации в крови больного, а затем рассчитать вводимую дозу и режим введения так, чтобы скорость введения была равна скорости выведения лекарства после достижения терапевтической концентрации в крови. Этот расчет можно провести по формуле:

Режим введения, или поддерживающая доза,

$$D_n = Cl_{\text{общ}} \cdot C_{\text{ста}} \quad (20)$$

Если вещество вводится через рот, а не внутривенно, то необходимо знать еще величину  $f$  его биодоступности, определяемую по формуле (1). Поясим расчет на примере с теофиллином.

Предположим, что для купирования приступа бронхиальной астмы у данного ребенка 10 лет необходимо постоянное поддержание в крови концентрации теофиллина, равной 15 мкг/мл (15 мг/л). Примем, что клиренс теофиллина у 10-летних детей составляет 1,45 мл/(кг · мин)<sup>1</sup>. По формуле (20)

$$\begin{aligned} \text{Режим введения} &= \frac{1,45 \text{ мл} \cdot 15 \text{ мкг}}{\text{мл}/(\text{кг} \cdot \text{мин})} = \\ &= 21,75 \text{ мкг}/(\text{кг} \cdot \text{мин}) = 1,3 \text{ мг}/(\text{кг} \cdot \text{ч}). \end{aligned}$$

При этом ребенок за сутки получит 1,3 мг/(кг · ч) · 24 ч = 31,2 мг/кг теофиллина.

<sup>1</sup> Показатель завышен (см. гл. 14, табл. 34).

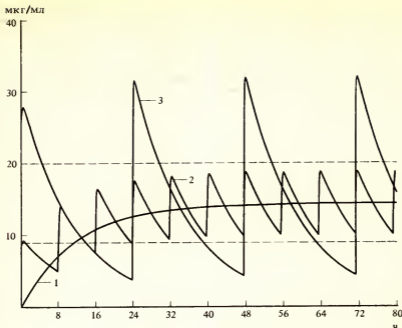


Рис. 3. Колебания концентрации теофиллина в плазме крови ( $C_t$ ).

1 — при постоянном внутривенном капельном введении его со скоростью, рассчитанной по формуле  $20-0,9 \text{ мг}/(\text{кг} \cdot \text{ч}) (21,6 \text{ мг}/\text{сут})$ ; 2 — при дробном введении той же суточной дозы с интервалом 8 ч; 3 — при введении суточной дозы в один прием (интервал — 24 ч).

на<sup>1</sup>. Следует подчеркнуть, что мы поставили задачу создания в крови концентрации теофиллина, близкой к максимальной терапевтической, учитывая, что диапазон терапевтических концентраций составляет 8...20 мг/мл.

Повторим расчет, поставив задачу создания в крови концентрации теофиллина, близкой к минимальной терапевтической — 10 мг/мл:

$$\begin{aligned} \text{Режим введения} &= \frac{1,45 \text{ мл} \cdot 10 \text{ мг}}{\text{мл}/(\text{кг} \cdot \text{мин})} = \\ &= 14,5 \text{ мг}/(\text{кг} \cdot \text{мин}) = 0,87 \text{ мг}/(\text{кг} \cdot \text{ч}) \approx \\ &\approx 0,9 \text{ мг}/(\text{кг} \cdot \text{ч}). \end{aligned}$$

При этом режиме введения препарата 10-летний ребенок получит за 24 ч  $0,9 \text{ мг}/(\text{кг} \cdot \text{ч}) \times 24 \text{ ч} = 21,6 \text{ мг}/\text{кг}$  теофиллина.

Препарат можно в последнем случае вводить внутривенно капельно со скоростью  $0,9 \text{ мг}/(\text{кг} \cdot \text{ч})$ , а можно вводить внутривенно струйно (медленно!) в виде дробных доз каждые 2; 4; 6; 8; 12 ч. Разовая доза теофиллина при данном интервале между введениями рассчитывается так: режим введения умножается на интервал между введениями. При интервале

2 ч разовая доза равна  $0,9 \text{ мг}/(\text{кг} \cdot \text{ч}) \cdot 2 \text{ ч} = 1,8 \text{ мг}/\text{кг}$ ; при интервале 6 ч —  $5,4 \text{ мг}/\text{кг}$ ; 8 ч —  $7,2 \text{ мг}/\text{кг}$ .

Вполне понятно, что при любом интервале введения разовых доз, которые будут тем больше, чем больше интервал, ребенок получит за сутки одинаковую суточную дозу, а средняя концентрация теофиллина в крови всегда будет составлять выбранную исходно величину (в нашем последнем примере — 10 мг/мл). Однако чем больше будет интервал между введениями, тем больше будут колебания концентраций препарата в крови. Концентрация после введения может превысить максимальную терапевтическую, а до введения — оказаться ниже минимальной (рис. 3).

В связи с этим врач должен иметь возможность рассчитать, какая максимальная и минимальная концентрация будет создаваться в крови больного при выбранном им режиме введения препарата.

Упрощенный и приблизительный расчет создающейся при дробном введении максимальной и минимальной концентрации можно произвести, используя следующие формулы:

$$C_{\text{max}} = \frac{f \cdot D}{Vd \cdot D_1}, \quad (21)$$

где  $f$  — биосоевместимость (при внутривенном введении  $f = 1$ );  $D$  — суточная доза;  $D_1$  — часть дозы, элиминирующая из организма в период

<sup>1</sup> Если ребенок будет получать препарат внутрь, эту величину, как полученную ранее при решении формулы (10), необходимо разделить на величину биосоевместимости  $f$ . Для теофиллина она составляет 0,9...0,95 (90...95%).

между введениями;  $Vd$  — объем распределения. Легко рассчитать  $D_1$ , зная  $t_{1/2}$ . Если принять, что  $t_{1/2}$  теофиллина равен 6 ч, то за первые 6 ч после введения организм потеряет 50 % дозы, за следующие 6 ч — 25 %, т. е. за 12 ч потеря составит 75 % (50 % за первые 6 ч и половина от оставшихся 50 % дозы), за 18 ч — 88 % (75 % за 12 ч и половина от оставшихся 25 % дозы), за 24 ч — 94 %.

Таким образом, в знаменателе формулы (21) при 6-часовом интервале необходимо поместить число 0,5, так как за это время организм потеряет 50 % дозы, а при 24-часовом интервале (см. рис. 3) — 0,94.

Высчитаем  $C_{ss}^{\max}$  для 24-часового интервала введения теофиллина внутривенно 10-летнему ребенку, воспользовавшись сделанными ранее по формуле (20) расчетами необходимой суточной дозы (21,6 мг/кг) для получения  $C_{ss}$  10 мг/мл и приняв, что  $Vd$  в этом возрасте равен 0,61 л/кг;

$$C_{ss}^{\max} = \frac{1 \cdot 21,6 \text{ мг/кг}}{0,61 \text{ л/кг} \cdot 0,94} = \frac{1 \cdot 21,6 \text{ мг}}{0,61 \text{ л} \cdot 0,94} = \frac{21,6 \text{ мг}}{0,57 \text{ л}} = 37,89 \text{ мг/л}.$$

Видно, что при выборе 24-часового интервала, когда 1 раз в день вводится вся суточная доза теофиллина, его содержание в крови значительно превышает максимальный терапевтический уровень (20 мг/л) и находится в диапазоне высоких токсических концентраций.

Рассчитаем  $C_{ss}^{\max}$  для 6-часового интервала ( $D = 5,4$  мг/кг) внутривенного введения теофиллина 10-летнему ребенку:

$$C_{ss}^{\max} = \frac{1 \cdot 5,4 \text{ мг/кг}}{0,61 \text{ л/кг} \cdot 0,5} = \frac{1 \cdot 5,4 \text{ мг}}{0,61 \text{ л} \cdot 0,5} = \frac{5,4 \text{ мг}}{0,3 \text{ л}} = 18 \text{ мг/л}.$$

Подсчитанная  $C_{ss}^{\max}$  при 6-часовом интервале не выходит за рамки терапевтического диапазона концентраций теофиллина (8...20 мг/л).

Минимальная концентрация препарата, создающаяся в крови больного при дробном введении суточной дозы, подсчитывается по формуле:

$$C_{ss}^{\min} = C_{ss}^{\max} \cdot (D - D_1), \quad (22)$$

где  $(D - D_1)$  — это часть дозы, остающаяся в организме перед очередным введением.

Понятно, что при 6-часовом интервале между введениями теофиллина остающаяся часть дозы перед очередным введением составит 50 % дозы (см. выше), при 24-часовом интервале — 6 % дозы (потеря — 94 %). Для 6-часового интервала  $C_{ss}^{\max} = 18 \text{ мг/л} \times 0,5 = 9 \text{ мг/л}$ . Для 24-часового интервала  $C_{ss}^{\min} = 37,9 \text{ мг/л} \cdot 0,06 = 2,27 \text{ мг/л}$ .

Сопоставление этих цифр очень наглядно демонстрирует (как и рис. 3), что при выборе 6-часового интервала для введения разовых

доз теофиллина и  $C_{ss}^{\max}$ , и  $C_{ss}^{\min}$  находятся в пределах терапевтического диапазона концентраций. В то же время при однократном введении суточной дозы (с 24-часовым интервалом) не только  $C_{ss}^{\max}$  находится в диапазоне высокотоксических концентраций, но и  $C_{ss}^{\min}$  значительно ниже терапевтического уровня, что делает такой режим дозирования абсолютно нерацionalным.

Заключая этот раздел, посвященный ориентировочным расчетам дозирования лекарств, в частности поддерживающих доз, для повседневной лечебной практики, следует подчеркнуть два очень важных момента. Во-первых, приведенные выше расчеты части дозы, покидающей организм за интервал времени между введениями, основанные на известной величине  $t_{1/2}$ , свидетельствуют о том, что на освобождение организма от 97...98 % введенной дозы лекарства требуется период времени, равный 5 периодам полужизни вещества. Очень важно, что такое же время требуется для накопления лекарства в организме и создания плато его концентрации в крови при введении суточной поддерживающей дозы в виде разовых доз или при постоянной внутривенной инфузии (см. рис. 3). Во-вторых, приведенные расчеты  $C_{ss}^{\max}$  и  $C_{ss}^{\min}$  по формулам (21) и (22) сделаны с допущением, что фармакокинетика лекарственных средств следует законам одностепенной модели и что скорость всасывания намного больше скорости элиминации. Для расчетов в клинических условиях такое допущение вполне приемлемо.

В тех случаях, когда необходимо ускорить достижение стабильного терапевтического уровня лекарственного средства в крови (в организме), возникает необходимость использования нагрузочной (насыщающей) дозы, которая быстро доводит концентрацию лекарства в крови до намеченного терапевтического уровня. Нагрузочная доза равна тому количеству лекарства в организме, которое может создать требуемую терапевтическую концентрацию в плазме крови:

$$D_{\text{нагр}} = C_{ss} \cdot Vd. \quad (23)$$

Для приводившегося выше примера с введением теофиллина 10-летнему ребенку нагрузочная доза составит (при  $C_{ss} = 10 \text{ мг/л}$  и  $Vd = 0,6 \text{ л/кг}$ ):  $10 \text{ мг/л} \cdot 0,6 \text{ л/кг} = 6 \text{ мг/кг}$ ; при  $C_{ss} = 18 \text{ мг/л}$ ;  $D_{\text{нагр}} = 18 \text{ мг/л} \cdot 0,6 \text{ л/кг} = 10,8 \text{ мг/кг}$ .

При назначении многих лекарственных средств нагрузочная доза может быть введена за один раз, если игнорировать процесс распределения вещества, кинетика которого следует законам двухчастевой модели. Во многих случаях использования нагрузочных доз такой подход возможен, однако он может привести к плохим для больного последствиям, если распределение препарата происходит значительно медленнее, чем его поступление в кровь. Особенно это касается внутривенного введения лекарств, когда создающаяся концентрация

ция оказывается значительно выше терапевтической, несмотря на правильный расчет нагрузочной дозы. В связи с этим введение нагрузочных доз всегда должно быть медленным: например, нагрузочную дозу теofilлина вводят в течение 20...30 мин (см. гл. 14). Иногда нагрузочную дозу для предупреждения нитоксикации дробят на несколько приемов или вводят, как при назначении сердечных гликозидов (см. гл. 9).

**Корректировка режима дозирования лекарства** для данного больного может потребоваться либо тогда, когда чувствительность к фармакологическому веществу у больного отличается от таковой в популяции, либо когда клиренс препарата у него существенно иной, чем в «типичном» случае. В подобных ситуациях необходим расчет или измерение клиренса лекарства у больного, а затем корректировка режима введения по формуле (20) с подстановкой в нее не средней величины  $Cl_{общ}$ , а величины клиренса вещества у данного больного.

Измененную чувствительность к таковой-мишенной дозе данного больного к лекарственному средству предсказать невозможно; крайне трудно в повседневной практике оценить количественно степень изменения чувствительности к препарату для расчета поправочных коэффициентов, вводимых в формулы, используемые при подсчете параметров режима введения лекарства. В связи с этим измененную фармакологическую реакцию на лекарственное средство корректируют эмпирическим подбором доз. Более целесообразным считается варьирование величин разовых доз, чем длительности промежутков между введениями.

Изменение клиренса препарата может быть в первую очередь связано либо с нарушением биотрансформации лекарства в печени, либо с нарушением экскреции его почками. Нарушения обезвреживающей функции печени, которые могли бы снизить печеночный клиренс лекарств, наблюдаются в повседневной медицинской практике крайне редко, так как имеют место при далеко зашедшем цирротическом процессе в паренхиме печени. В этих случаях изменения фармакокинетики лекарств связаны не только с нарушением их биотрансформации, но и со снижением связывания с белками крови, с нарушением экскреции с желчью и мочой. Чаще встречаются нарушения печеночного клиренса, связанные с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, приводящими к изменению кровотока в печени, в частности к его замедлению, что снижает биотрансформацию лекарственных средств, подвергающихся быстрой инактивации в гепатоцитах. Таких лекарственных средств являются амтринтлин, анаприлин, изониазид, верапамил, имизин, лидокаин, морфин, пентазолин и др. К сожалению, в практических условиях оперативная корректировка с помощью специальных расчетов режима дозирования перечисленных препаратов при изменении печеночного кровотока затруднительна и производится эмпирически.

Экскреция лекарственных средств почками происходит, как уже упоминалось, путем фильтрации в клубочках, активной секреции в канальцах и реабсорбции. Основным механизмом экскреции лекарств почками является клубочковая фильтрация. В связи с этим в фармакокинетике элиминирующую функцию почек оценивают по скорости именно этого процесса. Изменение этой величины служит основой для корректировки режима назначения препаратов при почечной недостаточности, при их назначении детям. Понятно, что речь идет о препаратах, элиминирующихся главным образом за счет почечной экскреции.

Для расчета нарушенного по сравнению с «нормой» клиренса препарата необходимо, во-первых, знать величину дозы его, выделяющуюся с мочой в неизменном виде, а, во-вторых, иметь представление, какова в количественном выражении почечная недостаточность или каким образом выделительная функция почек ребенка отличается от таковой у взрослого. Первая из двух названных величин обычно приводится при характеристике фармакокинетики лекарственного средства, вторую можно вычислить как отношение между клиренсом эндогенного креатинина конкретного больного ребенка и «нормальным» клиренсом эндогенного креатинина (80...120 мл/мин).

Клиренс эндогенного креатинина используется в фармакокинетических исследованиях для оценки клубочковой фильтрации в связи с тем, что креатинин, во-первых, является обычным компонентом плазмы крови, образуясь из креатин-фосфата в мышцах, и для определения функции почек с помощью клиренса креатинина не нужно вводить больному никаких дополнительных веществ, а, во-вторых, клиренс креатинина практически равен клубочковой фильтрации (канальцевой секрецией 10...15% эндогенного креатинина можно пренебречь) и рассчитывается так же, как последние.

Клиренс креатинина можно рассчитать, исходя из его содержания в плазме крови данного больного. Для детей существует следующая эмпирическая формула расчета клиренса эндогенного креатинина:

$$Cl_{кр} = \frac{0,55 \cdot l}{C_{кр}} \text{ (мл/мин)}, \quad (24)$$

где 0,55 — эмпирически найденный коэффициент;  $l$  — длина тела ребенка в см;  $C_{кр}$  — концентрация креатинина в сыворотке крови в мг/100 мл.

Для подростков и взрослых предлагаются другие формулы, в частности:

$$Cl_{кр} = \frac{140 - A}{C_{кр}} \text{ (мл/мин)}, \quad (25)$$

$$Cl_{кр} = \frac{a(140 - A) \cdot G}{72 \cdot C_{кр}} \text{ (мл/мин)}, \quad (26)$$

где 140 — эмпирически найденная величина;  $A$  — возраст в годах;  $G$  — масса тела в кг;

$a$  — коэффициент, равный для мужчин 1, для женщин — 0,85.

Узнав клиренс эндогенного креатинина данного больного, т. е. величину клубочковой фильтрации его в почках, расчет клиренса назначаемого препарата у данного больного производят следующим образом:

1. Рассчитывают «почечную часть» клиренса препарата при нормальной функции почек, ориентируясь на известный общий клиренс препарата и известную величину части препарата, выделяющейся с мочой в неизменном виде:

$$C_{\text{поч}}^{\text{норм}} = C_{\text{общ}} \cdot \text{фракция, выделяющаяся в неизменном виде.} \quad (27)$$

2. Рассчитывают «почечную часть» клиренса препарата у данного больного, используя величины почечного клиренса лекарства в норме, нормального клиренса креатинина и клиренса креатинина у данного больного:

$$C_{\text{поч}}^{\text{б}} = \frac{C_{\text{кр}}^{\text{б}}}{C_{\text{кр}}^{\text{норм}}} \cdot C_{\text{поч}}^{\text{норм}}. \quad (28)$$

3. Рассчитывают общий клиренс препарата у данного больного, используя величину полученного при решении формулы (28) почечного клиренса и величину внепочечного клиренса (если препарат не только выводится почками, и он подвергается биотрансформации; если препарат не трансформируется в организме, внепочечный клиренс, как правило, равен нулю, а фракция препарата, выделяющаяся неизмененной, равна 1). Величина внепочечного клиренса определяется как разность общего клиренса и почечного клиренса при нормальной функции почек (предполагается, что величина внепочечного клиренса не изменяется у больных с почечной недостаточностью):

$$C_{\text{общ}}^{\text{б}} = C_{\text{поч}}^{\text{б}} + C_{\text{внепоч}}^{\text{б}}. \quad (29)$$

Рассчитанный клиренс препарата используется для решения формулы (20), являющейся исходной при определении режима дозирования данного препарата данному больному.

В качестве примера рассчитаем величину клиренса дигоксина у 5-летнего ребенка, используя следующие исходные фармакокинетические параметры: клиренс дигоксина при нормальной функции почек — 5,8 мл/(мин · кг); клиренс креатинина у данного больного — 20 мл/мин (норма — 100 мл/мин); фракция препарата, выделяющаяся почками в неизменном виде, — 90% (0,9). Последний параметр принят условно для того, чтобы сделать пример расчета более универсальным. Условность допущения состоит в том, что у детей до 10...12 лет в моче не обнаруживают метаболиты дигоксина, т. е. внепочечная элиминация (биотрансформация), по-видимому, отсутствует (см. гл. 9).

Производим расчет по формуле (27):

$$C_{\text{поч}}^{\text{норм}} = 5,8 \text{ мл/(мин · кг)} \cdot 0,9 = 5,22 \text{ мл/(мин · кг)}.$$

По формуле (28) находим:

$$C_{\text{поч}}^{\text{б}} = \frac{20 \text{ мл/мин}}{100 \text{ мл/мин}} \cdot 5,22 \text{ мл/(мин · кг)} = 1,04 \text{ мл/(мин · кг)}.$$

Внепочечный клиренс дигоксина по нашему условию равен:

$$C_{\text{внепоч}}^{\text{б}} = C_{\text{поч}}^{\text{норм}} = 5,8 \text{ мл/(мин · кг)} - 1,04 \text{ мл/(мин · кг)} = 0,58 \text{ мл/(мин · кг)}.$$

Общий клиренс дигоксина у данного больного равен:  $1,04 \text{ мл/(мин · кг)} + 0,58 \text{ мл/(мин · кг)} = 1,62 \text{ мл/(мин · кг)}$ .

Найденную величину подставляем в формулу (20) для расчета режима введения дигоксина данному больному с нарушением выделительной функции почек.

Для отдельных препаратов разработаны номограммы, с помощью которых можно находить их клиренс при разных степенях почечной недостаточности. Существуют и универсальные номограммы для определения доли любого лекарственного средства, выделяющейся с мочой при разных степенях почечной недостаточности по сравнению с его количеством, экскретируемым при нормальной выделительной функции почек (см. приложение 3).

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ

Взаимодействие лекарственных средств является одной из актуальнейших проблем фармакотерапии. Это связано с тем, что в настоящее время имеется огромный арсенал лекарственных средств разнообразной направленности действия, что делает неизбежной полипрагмацию; имеется большое число лекарств одинаковой направленности действия, что стимулирует их совместное применение для снижения нежелательных эффектов или усиления действия; имеется большое количество лекарств-антагонистов и поэтому есть возможность специфической антидотной терапии при отравлениях. Вместе с тем результаты и механизмы взаимодействия лекарственных средств известны недостаточно и не всегда совместному назначению лекарств предшествуют раздумья врача над последствиями их взаимодействия.

То или иное клинически значимое взаимодействие лекарств может выявиться у одного больного и не проявиться у другого. Так, хотя бутадione всегда потенцирует эффект непрямых антикоагулянтов, выраженность этого взаимодействия резко отличается у разных больных, что зависит от исходного уровня печеночного метаболизма и биотрансформации лекарств. Результат взаимодействия может быть генетически обусловлен; например, торможение изоэнзимом биотрансформации дифенина имеет место только у медленных ацетиляторов изоиазида. На взаимодействие лекарств оказывают влияние различные болезни, хотя об этом известно очень мало. Вытеснение одного лекарственного средства другим более

Таблица 6

## Механизмы и примеры возможного взаимодействия лекарств

Механизм	Эффект	Примеры
Фармацевтическая несовместимость	Инактивация лекарств	Инактивация карбенициллина гентамицином, реакция между гидрокортизоном и гепарином, пенициллинами и дифенином и др., когда лекарственные средства смешивают в одном шприце или инфузионном сосуде
Фармакодинамическое взаимодействие: взаимное потенцирование или антагонизм лекарств, действующих на одни и те же рецепторы или физиологические системы	Усиление или ослабление эффекта	<p>Потенцирование угнетения ЦНС при совместном введении этанола, средств для наркоза, седативных, транквилизирующих, нейролептических, противогистаминных, противосудорожных средств, наркотических анальгетиков, антидепрессантов, метилдофа, клофелина и др.</p> <p>Усиление миорелаксирующего эффекта недеполяризующих миорелаксантов аминогликозидными антибиотиками, колестином, местноанестезирующими средствами и хинидином</p> <p>Вероятность резкого снижения артериального давления при совместном назначении diazoksida с другими антигипертензивными средствами, особенно с апрессиниом (гидралазином)</p> <p>Потенцирование действия антигипертензивных препаратов средствами, угнетающими ЦНС, мочегонными, транквилизаторами</p> <p>Антагонизм между некоторыми антигипертензивными средствами и симпатомиметиками</p> <p>Уменьшение снижающего артериальное давление действия резерпина и алаприлина индометатином</p> <p>Потенцирование действия средств, вызывающих гипогликемию, салицилатами, <math>\beta</math>-адренолитиками, ингибиторами моноаминоксидазы</p> <p>Усиление нефротоксичности цефалотина фуросемидом</p> <p>Увеличение риска ототоксического эффекта при использовании аминогликозидов с фуросемидом и тазарниновой кислотой</p> <p>Потенцирование тироксиниом эффектов кумаринов (дикумарины и др.)</p> <p>Усиление эффекта антикоагулянтов (риск возникновения кровотечений) ацетилсалициловой кислотой и другими нестероидными противовоспалительными средствами</p> <p>Уменьшение сердечного выброса <math>\beta</math>-адренолитиками (несмотря на премедикацию атропином) при общей анестезии средствами, тормозящими деятельность сердца (фторотан)</p> <p>Взаимное потенцирование холинолитического действия атропина, противогистаминных средств, трициклических антидепрессантов, амантадина, диэтиламидов и др.</p> <p>Возникновение необратимой деменции, тремора, спутанности сознания и экстрапирамидных расстройств при комбинировании препаратов лития с галоперидолом или метилдофа или при комбинации метилдофа и галоперидола (при длительном приеме)</p> <p>Ускорение этанолом возникновения экстрапирамидных расстройств при приеме фенотиазинов</p> <p>Торможение литием психостимулирующего действия фенамина</p>

Механизм	Эффект	Примеры
конкуренция за рецепторы	Обычно — антагонизм	<p>Гипотермия, возникающая при совместном применении лития и сибазона (диазепама)</p> <p>Существенное снижение эффективности нитроглицерина, принимаемого на фоне длительного использования нитратов «продолжительного» действия (нитросорбид)</p> <p>Атропин, тубокурарин конкурируют с ацетилхолином за м- и и-холинорецепторы соответственно. Анаприлин, фентоламины конкурируют с норадреналином за <math>\beta</math>- и <math>\alpha</math>-адренорецепторы соответственно</p> <p>Налоксон и налорфин являются антагонистами наркотических анальгетиков, конкурируя с ними за энкефалиновые («опиатные») рецепторы</p> <p>Прозерин является антагонистом недеполяризующих миорелаксантов (тубокурарин) и потенцирует вызванный длительной деполаризацией блок нервно-мышечного синапса после введения миорелаксантов группы дитилина</p> <p><math>\beta</math>-Адреноблокаторы (анаприлин) являются антагонистами <math>\beta</math>-адреномиметиков (салбутамол) и наоборот</p> <p>Витамин К — прямой антагонист непрямых антикоагулянтов группы кумаринов и индандионов. Антибиотики широкого спектра действия являются синергистами непрямых антикоагулянтов, так как снижают синтез витамина К кишечной микрофлорой</p>
изменения водно-электролитного гомеостаза	Антагонизм или потенцирование	<p>Потенцирование токсического действия сердечных гликозидов и усиление эффекта недеполяризующих миорелаксантов гипокалиемией, вызываемой мочегонными средствами, карбеноксолоном и амфотерицином В</p> <p>Литий вызывает увеличение времени миорелаксирующего действия дитилина</p> <p>Натрийурез, вызываемый мочегонными, ускоряет развитие нежелательных реакций после приема препаратов лития</p> <p>Снижение терапевтической эффективности лития в условиях увеличения его почечной экскреции поступлением в организм больших количеств натрия (например, при инфузии натрия гидрокарбоната)</p> <p>Мочегонные, увеличивающие экскрецию кальция, способствуют развитию остеопорозов и остеомалации у больных, получающих противоспазматические средства</p> <p>Лекарственные средства, вызывающие гипокалиемию, препятствуют развитию противоритмического действия лидокаина, хинидина, новокаинамида и дифенина</p> <p>Нестероидные противовоспалительные средства, задерживая воду и натрий в организме, препятствуют развитию антигипертензивного эффекта октадина, <math>\beta</math>-адренолитиков и мочегонных</p> <p>Снижение антигипертензивного действия октадина трициклическими антидепрессантами, противогистаминными средствами, аминазином, симпатомиметиками (феями, эфедрин)</p> <p>Антагонизм в антигипертензивном действии клофелина и трициклических антидепрессантов</p>
взаимодействие с процессом захвата аминов симпатическими нейронами	Препятствие развитию гипотензивного действия адренолитических средств	

Механизм	Эффект	Примеры
<p>Фармакокинетическое взаимодействие: на уровень всасывания лекарств:</p> <p>изменение рН желудочно-кишечного содержимого</p> <p>влияние на опорожнение желудка и двигательную активность желудка и кишечника</p> <p>связывание или хелатирование лекарств</p> <p>токсическое влияние на желудочно-кишечный тракт</p> <p>механизм не известен</p> <p>вытеснение из связи с белками плазмы крови</p>	<p>Увеличение или снижение скорости всасывания или количества всосавшегося лекарства</p> <p>Усиление эффектов из-за возрастания концентрации не связанного с белками лекарства; элиминация лекарства может быть ускорена</p>	<p>Натрия гидрокарбонат снижает всасывание тетрациклина, увеличивает всасывание леводопы и скорость всасывания ацетилсалициловой кислоты</p> <p>Лекарственные средства, обладающие холинолитическим действием (атропин, трициклические антидепрессанты, пробаитин), замедляют всасывание этанола, парацетамола, анаприлина, сибазона (диазепама, седуксена), бутадiona, лития и снижают всасывание леводопы</p> <p>Наркотические анальгетики (морфин, пентазоцин) значительно замедляют опорожнение желудка, уменьшая скорость всасывания парацетамола и, по-видимому, других лекарственных средств. Морфин снижает скорость и степень всасывания принимаемых через рот противоярительных средств</p> <p>Литий снижает всасывание аминазина</p> <p>Алюминия гидроксид уменьшает всасывание изоинида</p> <p>Метоклопрамид (перукал) ускоряет всасывание парацетамола, этанола, сибазона, анаприлина, лития и увеличивает степень всасывания леводопы</p> <p>Трициклические антидепрессанты увеличивают биодоступность дикумарина</p> <p>Лекарства, содержащие глину белую (каолин) или пектиновые вещества, уменьшают всасывание дигоксина и тормозят всасывание линкомицина</p> <p>Холестирамины уменьшают всасывание кумаринов, тироксина, дигоксина и дигитоксина</p> <p>Ионы кальция, магния, алюминия, железа снижают всасывание тетрациклинов</p> <p>Мефенамовая кислота, феноформин, ПАСК, колхицин могут вызвать развитие синдрома мальабсорбции</p> <p>Алюминия гидроксид снижает всасывание анаприлина и индометацина; все антациды уменьшают всасывание аминазина и дифенина</p> <p>Фуросемид тормозит всасывание дифенина, сульфасалазин — дигоксина, фенobarбитал — гризеофульвина</p> <p>Возрастание эффекта кумаринов при их совместном назначении с нестероидными противовоспалительными средствами и сульфаниламидами</p> <p>Потенцирование эффекта назначаемых внутрь противодиабетических средств нестероидными противовоспалительными препаратами и сульфаниламидами. Салицилаты и сульфаниламиды потенцируют действие метотрексата</p> <p>Усиление эффекта дифенина вальпроатом натрия (депакин, каовулекс), бутадioneм, салицилатами</p> <p>Диазоксид снижает концентрацию дифенина в крови и существенно увеличивает его элиминацию</p>

Механизм	Эффект	Примеры
стимуляция биотрансформации лекарств в печени	Увеличение скорости биотрансформации лекарств Эффекты их становятся обычно слабее, но могут усиливаться, если метаболиты активнее, чем исходный препарат. Токсичность может соответственно снижаться или возрастать	Усиление биотрансформации и снижение эффективности антикоагулянтов, назначаемых внутрь, дифенина, барбитуратов, дезипрамина, дигитоксина, алпренолола, бутадииона, кортикостероидов, противозачаточных средств, назначаемых внутрь, возможно, при одновременном приеме лекарств — стимуляторов микросомальных ферментов печени: барбитуратов (особенно фенобарбитала), дифенина, гексамидина, карбамазепина, глутатимида, рифампицина, этанола (при хроническом употреблении) Если в таких случаях дозу лекарства увеличивают для получения начального эффекта, то через 1...3 нед после прекращения приема препарата-индуктора фермента возникает интоксикация лекарством. Это особенно опасно, если речь идет об антикоагулянтах При назначении рифампицина женщинам, принимающим внутрь контрацептивы, может наступить беременность, а у больных с пересаженной почкой, получающих кортикостероиды в сочетании с этим антибиотиком, может произойти отторжение трансплантата Возможная гепатотоксичность и нефротоксичность парацетамола усиливается при хроническом алкоголизме и у больных, принимающих барбитураты Кортикостероиды усиливают биотрансформацию салицилатов Ингибирование биотрансформации бутамида происходит под влиянием дикумарина, бутадииона, левомицетина Потенцирование эффекта дикумарина имеет место при его комбинации с бутадиионом, метронидазолом Эффекты дикумарина усиливаются под влиянием аллопуринола и левомицетина Аллопуринол существенно потенцирует эффекты азатиоприна и 6-меркаптопурина Интоксикации дифенином возникают при назначении изоинида (медленного ацетилатора), дикумарина, бутадииона, левомицетина, хлорзепада (элиума), сибазона (диазепама), аминазина, имизина Аминазин и галоперидол снижают биотрансформацию имизина При острой интоксикации этанолом замедляется биотрансформация метротана, пенитобарбитала Пропанидид (сомбревил), ивокаин удлиняют миорелаксирующий эффект дитилина Прием этанола на фоне хлорпропамида и метронидазола приводит к развитию тетрамоноподобного синдрома Пробенецид уменьшает внепочечный клиренс индометацина, возможно, за счет снижения выведения препарата с желчью
ингибирование биотрансформации лекарств	Уменьшение скорости биотрансформации лекарств, сопровождающееся обычно удлинением эффекта, кумуляцией и развитием интоксикации	
влияние на выведение лекарств с желчью	Увеличение продолжительности действия лекарственных средств	

Механизм	Эффект	Примеры
конкуренция за активную секрецию в канальцах почек	Снижение почечного клиренса, удлинение эффекта, кумуляция и развитие интоксикации	Бутадион и диклумаин вызывают накопление хлорпропамида в организме с развитием гипогликемии Салицилаты, пробенецид и сульфаниламиды тормозят экскрецию метотрексата Фуросемид снижает почечный клиренс геитамицина и цефалоридина Салицилаты (низкие дозы) тормозят действие урикозурических средств Развитию мочевого действия тиазидов и фуросемида препятствуют бутадион и индометацин
изменение рН мочи	Почечный клиренс слабых оснований (рКа 7...10) увеличивается в кислой моче, клиренс слабых кислот (рКа 3...7,5) — в щелочной моче	Почечная экскреция фенимина, эфедрина, фенфлорамина и хинидина возрастает в кислой моче (после назначения аммония хлорида, больших доз аскорбиновой кислоты) и снижается в щелочной (после назначения диакарба, натрия гидрокарбоната) Почечная экскреция салицилата, барбитуратов возрастает в щелочной моче (после терапии ацидами)
Взаимодействие с разнообразными механизмами: снижение активности моноаминоксидазы ингибиторами фермента	Гипертензивные реакции, кома и гиперпирексия	Острый гипертонический криз или длительное повышение артериального давления могут возникать при назначении фенимина или эфедрина, леводопы на фоне пищи, содержащей тирамин или дофамин (зрелый сыр, дрожжи, маринованная сельдь, бобы, фасоль) Возбуждение ЦНС, вызываемое метилдофой Гипотензия, возбуждение, тремор, судороги, гиперпирексия и кома у некоторых больных, получающих транквилизаторы антидепрессанты или общие анестетики Усиление эффекта противодиабетических и антигипотензивных средств
антагонизм или синергизм противомикробных средств	Снижение или возрастание противомикробной активности	Потенцирование противомикробного действия при совместном применении пенициллинов с цефалоспорином или аминогликозидами Снижение эффективности пенициллинов и тетрациклинов при их комбинировании
недостаточно известные механизмы	Антагонизм или потенцирование	Снижение эффективности леводопы при сочетании с пирроксидом Нефротоксичность при комбинировании метоксифлурана с тетрациклином Потенцирование нефротоксичности цефалоридина аминогликозидными антибиотиками Усиление ототоксичности аминогликозидных антибиотиков фуросемидом или тартриновой кислотой Потенцирование цефалоридином нефротоксичности аминогликозидных антибиотиков Снижение мочевого действия спиролактона ацетилсалициловой кислотой

выражено при наличии гипоальбуминемии, почечной недостаточности или тяжелых заболеваний печени. Миорелаксация, вызываемая комбинацией недеполяризующих миорелаксантов и аминогликозидных антибиотиков, сильнее выражена при наличии миопатии, гипокальемии или уремии.

В табл. 6 приведены основные механизмы (их классификация) и наиболее важные примеры взаимодействия лекарственных средств (не все примеры одинаково важны для практики; указанные результаты взаимодействия могут выявляться не у всех больных).

## **НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕКАРСТВ**

Следующий раздел клинической фармакологии — это нежелательные эффекты лекарственных средств и методы их профилактики. Хотя выявлением нежелательных эффектов лекарств занимаются специальные службы, для успешного предупреждения и лечения нежелательных реакций на лекарственные препараты мало знания самих фактов их возможного возникновения; необходимо как можно более четкое представление о механизмах развития таких реакций.

Нежелательные эффекты лекарств можно условно разделить на побочные, токсические и аллергические. Побочные реакции возникают как проявления основного механизма действия лекарств (например, уменьшение слюно- и слезоотделения атропином за счет блокирования м-холинорецепторов в соответствующих органах и тканях). Их наблюдают параллельно с лечебными эффектами препарата (например, ликвидация спазмов кишечника атропином), они не опасны для жизни больного и иногда используются в качестве лечебных эффектов.

Токсические реакции опасны для организма ребенка. Они могут быть связаны либо с механизмами действия лекарственного средства, лежащими в основе его лечебных эффектов, либо с иными механизмами.

Токсические реакции на лекарства могут возникать и при поступлении в организм чрезмерно высоких доз препаратов, и при приеме терапевтических доз. В последнем случае главными причинами развития опасных нежелательных эффектов являются фармакогенетические эритропатии или генетически обусловленные особенности реакции тканевых рецепторов на лекарства.

Для профилактики нежелательных реакций необходимо хорошо знать семейный и личный лекарственный анамнез больного, избегать длительного назначения препаратов, особенно в высоких дозах, внимательно следить за состоянием ребенка, за функцией органов элиминации лекарственного вещества и в начале, и на всем протяжении фармакотерапии.

## **МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ФАРМАКОТЕРАПИИ И КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ ЛЕКАРСТВ**

Одной из очень важных задач клинической фармакологии является разработка доступных практическому врачу методов контроля эффективности и безопасности лекарственных средств. Необходимо подчеркнуть, что определение концентраций лекарств в крови и других биологических жидкостях организма человека является ценным и крайне необходимым методом такого контроля. Однако этот метод не во всех случаях абсолютно информативен; кроме того, он — не единственный и, как правило, достаточно сложный, требующий специального оборудования и обученного медицинского и инженерно-технического персонала. Например, выявление в плазме (сыворотке) крови конкретного больного концентрации фенobarбитала 25 мг/л при терапевтическом диапазоне концентраций 15...40 мг/л еще не говорит о том, что данная концентрация является терапевтической для этого пациента, хотя и входит в нужный диапазон. Для него, например, может потребоваться доведение уровня до 35 мг/л. Выявление в крови ребенка концентрации дигоксина 3 нг/л еще не говорит о достижении токсического уровня сердечного гликозида в организме данного больного. Эти примеры показывают, что, кроме фармакокинетических методов, а часто и наряду с ними, врач должен знать все возможные фармакологические эффекты и проявления нежелательных реакций, а из них в особенности те, которые являются главными признаками эффективности и побочного действия препарата. Это могут быть признаки, получаемые при опросе и физикальном исследовании больного, а могут быть результаты лабораторного и клинико-функционального обследования пациента. К сожалению, разработка таких критериев для многих препаратов является еще не выполненной задачей клинико-фармакологической службы.

**Принципы и методы клинического испытания лекарственных средств** достаточно полно и конкретно разработаны и за рубежом при активном участии ВОЗ, и Фармакологическим комитетом МЗ СССР. Ограниченные и широкие клинические испытания лекарств также являются одной из сфер деятельности клинического фармаколога, играющего в таких испытаниях главную, руководящую роль. В задачу клинического фармаколога входит прежде всего руководство созданием программы испытаний (методика отбора больных, в частности случайного или рандомизированного отбора; разработка критериев оценки эффективности и безопасности испытываемого препарата; формы отчетности; сроки испытания и т. п.) и проведением клинического испытания, подведением его итогов.

### ФАРМАКОГЕНЕТИКА

Фармакогенетика является неотъемлемой частью клинической фармакологии. И. Сореди в книге «Основы и педиатрические аспекты фармакогенетики» (Будапешт, 1984) приводит такое определение: «Фармакогенетика... — это наука, исследующая нормальное состояние и нарушения действия ферментов, метаболизирующих лекарства, патологические состояния, вызываемые этими нарушениями, а также изучающая вопросы их обнаружения, профилактики и лечения. Таким образом, предметом фармакогенетики является ферментативная биотрансформация лекарств, а также генетика, механизмы и отклонения в метаболизме лекарств». По нашему мнению, предмет фармакогенетики нужно понимать шире — ее целью является и изучение генетической предопределенности реакции рецепторов на лекарственное средство, особенно, если такие рецепторы — ферментные белки. Следует отметить, что из всех фармакокинетических процессов генотипом определяется в наибольшей степени биотрансформация лекарств; генетические же различия параметров всасывания, распределения и экскреции неизменных лекарств менее значительны.

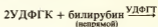
Считается, что фармакогенетика изучает три возможные реакции на лекарственные средства: генетическую предопределенность индивидуальных различий реакций на лекарства; мутагенное и тератогенное действие лекарств. Строго говоря, лишь первое является предметом собственно фармакогенетики, так как мутации, вызываемые лекарствами, редки и не всегда хорошо доказаны. Кроме того, ни мутагенное, ни тератогенное действие лекарств не наследуется, и поэтому указанные подразделы можно отнести к фармакогенетике, только допуская, что наследуется предрасполо-

женность к такому действию лекарств у индивидуума.

В указанной выше монографии И. Сореди пишет, что в клинической медицине фармакогенетика связана в первую очередь с педиатрией. Действительно, педиатр первым обнаруживает необычные реакции на лекарства, он должен уметь их распознавать, оценивать, учитывать в ходе дальнейшей терапии. Педиатр должен иметь соответствующие знания, высокую квалификацию, так как от него в большей степени, чем от других врачей, зависит, нанесет ли препарат вред человеку или нет, от него зависит жизнь новорожденного ребенка, особенно недоношенного. В периоде новорожденности смыкаются генетически обусловленные и временные, обусловленные онтогенетическими факторами, нарушения активности ферментных систем, биотрансформирующих лекарств. Ниже приведены краткие сведения о генетически обусловленных изменениях реакций на лекарственные вещества.

**Фармакогенетические энзимопатии.** Недостаточность уридиндифосфоглюкуроновой трансферазы (УДФГТ) выражается в возникновении желтухи с увеличением в крови уровня непрямого билирубина без признаков гемолиза после введения в организм ребенка лекарственных средств, подвергающихся глюкуронидации (схема). Следует подчеркнуть, что фармакогенетические энзимопатии выявляются только после назначения соответствующих лекарственных средств.

УДФГТ в физиологических условиях участвует в следующей реакции глюкуронидации билирубина (УДФ — уридиндифосфат):



диглюкуронид билирубина + 2УДФ.  
(прямой билирубин)



Фармакогенетический дифференциальный диагноз желтух

[Сореди И. Основы и педиатрические аспекты фармакогенетики. — Будапешт, 1984. — С. 137]

Кроме билирубина, с помощью УДФГТ подвергаются глюкуроноидации в печени и другие биологически активные и эндогенные вещества и лекарства:

Билирубин	Левомипетин
Витамины К и РР	Сульфаниламиды
Эстрогены	ПАСК
Андрогены	Новобионин
Глюкокортикоиды	Барбитураты
Трийодтиронин	Опиаты
Адреналин	Парацетамол
Серотонин	Амидопири
Аминокислоты	Фенолфталейн
Холестерин	Ментол

При недостаточной активности фермента назначение одного из этих лекарственных средств приводит к нарушению глюкуроноидации билирубина (прежде всего) и увеличению уровня свободного билирубина в крови.

С недостаточной активностью УДФГТ связаны две формы семейной негемолитической анемии: синдром Криглера — Найра (врожденная негемолитическая желтуха I типа, сразу после рождения, высокий уровень свободного билирубина в крови —  $171...769,5$  мкмоль/л —  $10...45$  мг/100 мл; спустя несколько недель или месяцев возникновение тяжелых расстройств функции ЦНС — «ядерная» желтуха), редкое аутосомно-рецессивное наследование; синдром Жильбера — Мейленграхта (проявляется после 6-летнего возраста, легкая форма желтухи, интермиттирующее течение), аутосомно-доминантное наследование.

Назначение указанных выше лекарственных препаратов приводит при семейной негемолитической анемии к усилению желтухи и интоксикациям лекарственными средствами.

*Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД) и редуктазы глутатиона.* Эритроциты, не имея митохондриального аппарата, восполняют энергетические ресурсы в процессе метаболизма глюкозы, ключевым ферментом которого является Г-6-ФД, необходимая для образования НАДФН, являющегося коферментом метгемоглобинредуктазы и глутатионредуктазы. При недостаточной активности Г-6-ФД снижается активность глутатионредуктазы, уменьшается количество восстановленного глутатиона, стабилизирующего мембраны эритроцитов. В этих условиях лекарственных окислители вызывают гемолиз эритроцитов, лекарственную гемолитическую анемию:

Хингами	Саласульфепиридин
Примахин	Сульфацил
Акрихин	Сульфадимезин
Хинин	Сульфизоксазол
Хиноид	Фурадонин
Фенацетин	Фуразолидон
Парацетамол	Вископал
Ацетилсалициловая кислота	Левомипетин
Амидопири	ПАСК
Стрептоцид	Бутамид
Сульфацил	Хинидин
Сульфацил	Метилениловый синий

Лекарственная гемолитическая анемия, связанная с недостаточностью Г-6-ФД, является самой распространенной на земном шаре фармакогенетической энзимопатией: ею страдает около 200 млн человек. Некоторые популяции имеют выраженную недостаточность фермента: азербайджанцы, арабы Египта, Кувейта и Ливана; потомки африканских народов: американские индейцы, пуэрториканцы; болгары, греки, евреи (восточные и сефарды), индийцы, индонезийцы, китайцы (южные), курды, малайцы, жители Новой Гвинеи, пакистанцы, персы, румыны, сардинцы, сицилийцы, таджики (южные), таи, турки, филиппинцы. Миграция населения привела к широкому распространению описываемой патологии. Люди с лекарственной гемолитической анемией выявлены на севере СССР, в Ленинградской области, Латвии.

Впервые лекарственная гемолитическая анемия на фоне снижения активности Г-6-ФД в среднем до 15% от нормы была выявлена у американских негров после приема примехина. При средиземноморской форме фармакогенетической энзимопатии активность фермента равна 4% от нормального значения. Гемолиз эритроцитов в этих случаях происходит не только от лекарств, но и от приема в качестве пищи конских бобов (*Vicia fava*), отчего эту форму лекарственной гемолитической анемии называли «фавизм», красной смородины и крыжовника, от попадания в организм нафталина. Инфекционные болезни, гипогликемия и ацидоз усиливают вероятность возникновения гемолиза эритроцитов после приема лекарств-окислителей.

*Недостаточность ацетилтрансферазы.* Этот фермент образует парные соединения, ацетилируя такие лекарственные препараты, как изоизониазид, сульфадимезин и некоторые другие сульфаниламиды, новоканамид, апрессин, фенелзин. Все люди делятся на 2 группы с быстрым и с медленным ацетилированием, однако активность ацетилтрансферазы может быть еще меньше, чем обычно при медленном ацетилировании, и тогда прием перечисленных препаратов приводит к интоксикации. Следует отметить, что недостаточное ацетилирование лекарств может быть и не генетической природы, а обусловлено дефицитом витамина  $B_6$ .

*Недостаточность редуктазы метгемоглобина* приводит к избыточному накоплению метгемоглобина, к цианозу, тканевой гипоксии и ацидозу после приема таких лекарственных средств, образующих метгемоглобин, как фенацетин, парацетамол, хинин, акрихин, левомипетин, сульфаниламиды, ПАСК, фурадонин, метиленовый синий (большие дозы), калия перманганат, нитраты, нитриты, висмут, мази с дегтем и анестезином.

*Недостаточность каталазы* впервые выявил японский оториноларинголог Такахаура у девочки 11 лет при обработке полости рта перексидом водорода по поводу некротических язв. Орошение слезной оболочки перексидом водорода не привело к пенообразованию,

## Наследуемые изменения чувствительности рецепторов к лекарственным средствам

Нарушение	Изменение функции или качества рецептора	Тип наследования	Лекарства, дающие ненормальный ответ
Устойчивость к антагонистам витамина К	Увеличение сродства рецептора или фермента к витамину К	Ауто-сомно-доминантный	Производные кумарина и инданолуона (испрямые антикоагулянты)
Гемолиз эритроцитов при воздействии лекарств на особые виды гемоглобина: гемоглобин-Zürich	Замена аргинина на гистидин в 63-м положении β-цепи	Ауто-сомно-доминантный	Сульфаниламиды
гемоглобин-Н	Содержит 4 β-цепи ?	Ауто-сомно-доминантный	Лекарства-окислители (см. недостаточность Г-6-ФД)
Глаукома после местного примесия глюкокортикоидов	?	Ауто-сомно-рецессивный	Глюкокортикоиды. Реакция чаще встречается у больных глаукомой с открытым углом глаза и низким давлением
Злокачественная гипертермия и ригидность мышц, встречается с частотой 1:20 000, чаще у молодых. Новокаиин и новокаиамид иногда уменьшают лихорадку и ригидность, тубокурарин не эффективен. 60...70% больных погибают от асистолии	?	Ауто-сомно-доминантный	Закись азота, фторотан, метоксифлуран, диэтиловый эфир, циклопропан, их комбинации; чаще в сочетании с дитилином

кровь на поверхности слизистой оболочки окрасилась в темно-коричневый цвет, что свидетельствовало об образовании избыточных количеств метгемоглобина.

Каталаза имеется во всех тканях, особенно велика ее активность в печени, почках, клетках слизистых оболочек, коже. Фермент катализирует гидролиз  $H_2O_2$  (разложение на воду и кислород) и других пероксидов, образующихся в организме в процессе метаболизма. В частности, каталаза защищает от повреждения пероксидом, продуцируемым микроорганизмами в полости рта, слизистую оболочку носоглотки и рта.

В полости рта регистрируются 3 степени тяжести повреждений слизистой оболочки при снижении активности каталазы: слабая (язвенные поражения зубных альвеол), средняя (альвеолярная гангрена и атрофия) и тяжелая (повреждения альвеолярных костей, обнажение зубных шеек).

**Недостаточность бутирилхолинэстеразы** наблюдается у индивидуумов, гомозиготных по атипичному аллелю (аутосомно-рецессивный тип наследования), с частотой 1:2500, и выражается в возникновении длительной миорелаксации, апноэ (в явном — несколько минут) после введения дитилина (листеон, сукцинилхолин). Этот миорелаксант с деполаризующим типом действия инактивируется, как и другие эфиры холина, кроме ацетил-

холина, бутирилхолинэстеразой. Выявление индивидуумов, имеющих сниженную активность псевдохлинэстеразы, которым противопоказано введение дитилина, осуществляют генетические консультации при подозрении (по анамнезу) на наличие такой энзимопатии. Недостаточность псевдохлинэстеразы — одна из немногих фармакогенетических энзимопатий, которую можно лечить в практических условиях введением свежей крови или очищенных препаратов холинэстеразы.

Описаны случаи повышения активности псевдохлинэстеразы и устойчивости к дитилину. Активность фермента возрастает при шизофрении, гипертонии, острых эмоциональных реакциях.

**Недостаточность оксидаз микросом печени**, нарушая I этап биотрансформации лекарств, приводит к увеличению их концентрации в крови и специфическим для них интоксикациям. Такая фармакогенетическая энзимопатия описана для дифенина и кумаринов — непрямых антикоагулянтов. Необходимо отметить, что снижение устойчивости к непрямым антикоагулянтам может происходить и по другим причинам: дефицит витамина К; увеличение катаболизма белков; снижение синтеза витамина К-зависимых факторов свертывания крови при заболеваниях печени; холестаз, вызываемый фенотиазидами, что нарушает всасывание витамина К; вытеснение

кумаринов из связи с белками плазмы крови нестероидными противовоспалительными средствами с увеличением свободной, активной фракции первых.

**Генетически обусловленные изменения чувствительности рецепторов к лекарствам** представлены в табл. 7.

**Особенности реакции на лекарства без известного генетического механизма, но с вероятной связью с генетикой. Этиловый спирт.** В Швейцарии и Англии выявлены люди с атипично высокой активностью алкогольдегидрогеназы. У женщин с атипичным ферментом скорость метаболизма этанола выше, чем в популяции, у мужчин — обычная.

**Контрацептивы.** Частота возникновения тромбозов при приеме контрацептивов выше у женщин с группами крови А и АВ, реже с В и 0. Холестаз возникает в несколько тысяч раз чаще при приеме контрацептивов женщинами, у которых имела место желтуха во время беременности, когда регистрировался уровень эстрогенов в крови, превышавший нормальную величину в 1000 раз. Холестаз чаще возникает у скандинавских и чилийских женщин.

**Дигоксин** приводит к развитию аритмий чаще у больных с группой крови АВ, при группе крови 0 риск ниже.

## **ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВ НА ЭМБРИОН И ПЛОД**

Лекарственные вещества могут губительно воздействовать на формирование мужских и женских половых клеток, влияя на эмбрион на стадии прогенеза, вызывая хромосомные aberrации или мутации генов. Вероятность повреждения мужских половых клеток значительно меньше, чем женских, так как сперматогенез длится около 64 дней (включая оба мейоза), а овогенез начинается первым мейозом еще внутриутробно; второй же мейоз — с образованием зрелой половой клетки — может произойти в любое время от полового созревания до 45...50 лет жизни женщины.

Хромосомные аномалии особенно характерны для цитостатиков и антимитотических препаратов, антибиотиков, тормозящих синтез белка (левомицетин, тетрациклины, макролиды, аминогликозиды). Доказано мутагенное действие фенобарбитала, некоторых фенотиазин (тиопроперазин или мажентил), лекарств, нарушающих действие или усвоение фолевой кислоты (триметоприм, дифенин, гексамидин). Показано отрицательное воздействие на гаметы стимулятора овуляции кломифена, метадона (группа морфина).

Лекарства, принимаемые беременной женщиной, могут вызвать 3 варианта воздействия на будущего ребенка: эмбриотоксическое, тератогенное и фетотоксическое.

**Эмбриотоксическое действие** возникает в первые 3 нед после оплодотворения и заключается в отрицательном влиянии лекарств на зиготу и бластоцист, находящиеся в просвете фаллопиевых труб или в полости

матки (до имплантации) и питающиеся маточным секретом. Повреждение и, как правило, гибель бластоциста вызывают следующие вещества: гормоны (эстрогены, прогестагены, соматотропный гормон, дезоксикортикостерон апетат), антиметаболиты (меркаптопурин, фторурацил, цитарабин и др.), ингибиторы углеводного (йодапетат) и белкового (актиномицин) обмена, салицилаты, барбитураты, сульфаниламиды, фторсодержащие вещества, антимитотические средства (колхицин и др.), никотин.

**Тератогенное действие** может развиваться от начала 4-й до конца 8-й недели беременности и приводит к различным нарушениям нормального развития плода, возникновению аномалий внутренних органов и систем. Вариант порока зависит от срока беременности (от того, какие органы закладываются и интенсивно формируются в период приема лекарственного средства). Вероятность развития порока зависит не только от назначения беременной женщине препарата, но и от ее возраста (вероятность возрастает, если беременная моложе 17 и старше 35 лет), от состояния ее здоровья, функционирования органов элиминации лекарств, дозы препарата, длительности его назначения, генетической предрасположенности к развитию того или иного порока.

По степени опасности развития тератогенного эффекта лекарственные средства делят на 3 группы.

К 1-й группе веществ, чрезвычайно опасных для развивающегося плода и поэтому абсолютно противопоказанных беременным женщинам, относятся: талидомид (коонтарган), антифолевые препараты (метотрекат, триметоприм), андрогены, диэтилstilбэстрол и гормональные пероральные противозачаточные средства. Прием последних рекомендуют прекращать не менее чем за 6 мес до планируемой беременности.

Ко 2-й группе несколько менее опасных для плода средств относят лекарства, назначаемые больным эпилепсией, сахарным диабетом, злокачественными новообразованиями, и некоторые другие. Хронические протекающие заболевания, безусловно, являются фактором, предрасполагающим к возникновению тератогенного эффекта, однако велика и потенциальная опасность тератогенного действия самих лекарственных средств этой группы, к которой принадлежат: противозачаточные средства (дифенин, гексамидин, фенобарбитал, вальпровая кислота), алкилирующие противоопухолевые препараты (эмбихин, допан, сарколизин, хлорбутин), пероральные противодиабетические средства (бутамид, букарбан, цикламид, глибенкламид, хлорпропамид, глибутид), а также этанол, прогестерон.

К 3-й группе относятся препараты, вызывающие пороки развития при предрасполагающих к этому условиях: I триместр беременности, юный или «пожилой» возраст беременной, высокие дозы препарата и т. д. Эту группу лекарственных средств составляют: са-

лицилаты, антибиотики групп левомицетина и тетрациклина, противотуберкулезные средства, хинин, имизин, инсулин (в дозах, используемых в психиатрии), фторотан (опасен для работников анестезиологических отделений), антагонисты витамина К, мепротан, нейролептики, мочегонные средства, анаприлин.

**Фетотоксическое действие** является следствием чрезмерно выраженного характерного для данного лекарства воздействия на плод (чаще в последние недели беременности) или специфического для препарата нежелательного эффекта. Например, назначение индометацина беременной приводит к закрытию артериального протока у плода до наступления родов;  $\beta$ -адреномиметики нарушают углеводный обмен у плода; аминогликозидные антибиотики действуют ототоксически. Приведенные примеры показывают, что назначение некоторых лекарств беременным может привести к развитию перинатальной патологии и даже к гибели плода или новорожденного.

## ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВ НА НОВОРОЖДЕННЫХ.

### ДОЗИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВ

В соответствии с частотой и тяжестью нежелательных реакций, возникающих при назначении лекарств новорожденным, фармакологические средства делят на 3 группы: показанные (1-я), применяемые с осторожностью (2-я) и противопоказанные (3-я) новорожденным:

1-я группа	2-я группа	3-я группа
Бензилпеницилин	Атропин	Борная кислота
Метициллин натриевая соль	Аминазин	Левомицетин <sup>1</sup>
Оксациллин натриевая соль	Анальгин	Тетрациклины
Ампициллин	Дигоксин	Канамицин
Эритромицин	Строфантин	Мономицин <sup>2</sup>
Олеандомицин фосфат	D-пеницилламин	Налидиксовая кислота
Цефалоридин	Теофиллин	Сульфаниламиды
Цефалексин	Эуфиллин	Салицилаты
Клафоран	Гентамицин	Наркотические анальгетики (группа морфина)
Нистатин	Амикацин	
Кофеин	Линкомицина гидроксид	
Метоклопрамид (церукал)		
Фенобарбитал		
Викасол		
Сибазон (седуксен)		
Натрия оксibuтират		
Пирацетам		

<sup>1</sup> Применяют только при менингитах, вызванных гемофильной палочкой или менингококками.

<sup>2</sup> Можно назначать внутрь.

Реакция на лекарственное вещество организма детей разного возраста зависит от такого большого количества факторов, что а priori непредсказуема. В связи с этим **дозирование лекарств у детей** не может быть основано на формулах пересчета доз лекарственных средств от взрослого к ребенку определенного возраста. Поэтому дозы для детей следует не высчитывать, а определять в процессе клинических испытаний препарата.

Дозы для детей в справочниках и методических изданиях выражают в единицах на килограмм массы тела, на единицу поверхности тела, на год жизни. Считается, что наиболее адекватно выражение на единицу поверхности тела, приблизительно всего — на год жизни ребенка.

## ВЫВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВ С МОЛОКОМ МАТЕРИ

Лекарственные вещества выводятся с молоком в составе жировых шариков, связанные с жирами и белками (хотя белки молока — казеин и лактальбумин — мало связывают лекарства). Для решения вопроса о возможном действии лекарства на вскармливаемого грудным молоком ребенка важно знать:

— величину показателя отношения концентрации препарата в молоке к таковой в плазме крови матери; при коэффициенте больше единицы опасность нежелательного влияния на ребенка сильнодействующих веществ вполне реальна (величины коэффициента для некоторых препаратов и метод ориентировочного расчета показателя для лекарств с неизвестным коэффициентом приведены ниже);  
— степень всасывания лекарственного сред-

ства в желудочно-кишечном тракте ребенка (если препарат не всасывается при приеме внутрь, то даже значительные концентрации его в молоке не приведут к каким-либо резорбтивным эффектам у грудного ребенка);

- токсичность лекарственного вещества (некоторые препараты, попадая даже в небольших количествах в организм грудного ребенка, могут оказать крайне неблагоприятное влияние на многие органы и системы, находящиеся в состоянии интенсивного развития — печень, кроветворная и иммунная системы и т. д.);

- способность лекарственного средства к накоплению в организме ребенка даже при поступлении малыми количествами.

Существуют следующие принципиальные характеристики процесса выделения лекарств с грудным молоком:

- коэффициент молоко/плазма не зависит от величины концентрации большинства лекарств в крови, так как концентрация препарата в молоке всегда пропорциональна для данного вещества его концентрации в плазме крови;

- концентрация лекарств в молоке не зависит от объема лактации;

- для молока и плазмы крови величина  $t_{1/2}$  данного лекарственного средства одинакова;

- концентрация лекарства в молоке зависит от рКа препарата: слабые основания в большей степени концентрируются в молоке — рН 7, чем в плазме крови — рН 7,4, так как в молоке сильнее диссоциируют и поэтому хуже диффундируют обратно в кровь, слабые кислоты — наоборот, меньше концентрируются в молоке; от липоидорастворимости вещества (низкая растворимость в жирах уменьшает его проникновение в молоко); от связи с белками плазмы крови (чем больше лекарство связано с белками крови, тем меньше его выделяется с молоком); от длительности циркуляции с кровью;

- чем больше перерыв между приемом лекарственного средства и кормлением ребенка грудью, тем меньше его концентрация в плазме крови, а следовательно, и в молоке. Кормить ребенка грудью лучше перед очередным приемом препарата.

Ниже представлены величины показателя молоко/плазма крови для некоторых часто применяемых лекарственных средств:

Ацетилсалициловая кислота	0,6...1
Бутадиион	0,1
Неодикумарин	0,15
Карбамазепин	0,4...0,7
Фенобарбитал	0,7
Тиопентал-натрий	1
Хлоралгидрат	0,5
Сибазон (диазепам)	0,1
Мепротан (мепробамат)	2...4
Спирт этиловый	1
Имизин	0,1...0,5
Лития карбонат	0,3...0,7
Дигоксин	0,85

Метотрексат	0,1
Аминазин	0,3...0,5
Хинидин	0,1...0,2
Левометицин	0,55
Циклосерин	0,7
Эритромицин	2,75
Каинамицин	0,1...0,4
Бензилпенициллин	0,1
Тетрациклина гидрохлорид	0,7
Цефалоридин	0,02...0,03
Цефуроксим	0,1...0,4
Линкомицина гидрохлорид	0,2
Сульфадимидазин	1
Метронидазол	0,6...1,4
Налидиксовая кислота	0,1
Изониазид	1
Бутамид	0,25
Анаприлин	1
Теofilлин	0,7

Судить об опасности для грудного ребенка по одному только этому коэффициенту не представляется возможным. Необходимо учитывать все характеристики препарата. Так, несмотря на высокий показатель, анаприлин, имея низкую биосовместимость, не создает опасных концентраций в крови ребенка. Налидиксовая же кислота, имея коэффициент всего лишь 0,1, при почечной недостаточности у матери может накапливаться в молоке в значительных количествах, вызывая развитие гемолитической анемии у вскармливаемого ребенка.

Если пренебречь показателями жирорастворимости и связывания лекарственного средства с белками плазмы крови, то можно приблизительно рассчитать коэффициент для лекарственного средства. Он необходим для подсчета той части суточной дозы назначенного матери лекарственного средства, которую может получить за сутки вскармливаемый грудью ребенок.

Для расчета необходимо знать рКа препарата и использовать известные величины рН крови и грудного молока. Вначале рассчитывают соотношения неионизированной и ионизированной фракций (НИФ и ИФ) вещества в плазме крови (рН 7,4) и в молоке (рН 7), используя формулы Хендерсона — Хассельбаха:

$$\text{для слабых кислот: } \lg \frac{\text{НИФ}}{\text{ИФ}} = \text{pKa} - \text{pH};$$

$$\text{для слабых оснований: } \lg \frac{\text{ИФ}}{\text{НИФ}} = \text{pKa} - \text{pH}.$$

Затем из полученного отношения фракций находят их сумму в условных единицах для молока и плазмы крови. Поделив эти суммы, получают расчетную величину коэффициента молоко/плазма крови.

Рассмотрим на конкретном примере решение этой задачи для фенобарбитала, являющегося слабой кислотой с рКа 7,2. По уравнению находим:

$$1) \text{ в плазме крови } \lg \frac{\text{НИФ}}{\text{ИФ}} = 7,2 - 7,4 =$$

$= -0,2$ ; отсюда  $\frac{\text{НИФ}}{\text{ИФ}} = 0,63$ , или  $\frac{\text{НИФ}}{\text{ИФ}} =$   
 $= \frac{63}{100} = \frac{1}{1,59}$ ; обе фракции препарата в крови  
составляют  $1 + 1,59 = 2,59$  усл. ед.;

2) в грудном молоке  $\lg \frac{\text{НИФ}}{\text{ИФ}} = 7,2 - 7 = 0,2$ ;  
отсюда  $\frac{\text{НИФ}}{\text{ИФ}} = 1,58$ , или  $\frac{\text{НИФ}}{\text{ИФ}} = \frac{158}{100} = \frac{1}{0,63}$ ;  
обе фракции препарата в молоке составляют  
 $1 + 0,63 = 1,63$  усл. ед.

Делим 1,63 на 2,59 и получаем  $\frac{1,63}{2,59} = 0,63$ .  
Экспериментально установленный коэффициент  
молоко/плазма крови для фенобарбитала ра-  
веи 0,7.

Л. Е. Холодовым и В. П. Яковлевым  
(1985) предложено (исходя из односторонней  
модели фармакокинетики) уравнение для под-  
счета суточной дозы лекарственного средства,  
поступающей в организм ребенка с грудным  
молоком, в процентах от суточной дозы этого  
лекарства, принимаемого матерью:

#### *Лекарственные средства, противопоказанные кормящим матерям*

Цитостатические средства  
(циклофосфамид, алкилирующие  
соединения, винкристин  
и др.)

Препараты лития

Антигипертензивные препара-  
ты (мерказолил, метилглю-  
тицил и др.)

Радиоактивные препара-  
ты

Левометицин

Изониазид

Сибазон (диазепам, седук-  
сен)

Метронидазол (трихопол)

Амантадин  
Наркотические анальге-  
тики

Высокая анти-ДНК-активность, поражение кроветворной и  
иммунной систем ребенка, нарушение роста, дифференцировки  
тканей и органов

Достигается концентрация в плазме крови ребенка  
(0,1...0,5 ммоль/л), сопоставимая с таковой в крови матери  
(около 1 ммоль/л). Уровень лития в молоке — 0,5...0,7 ммоль/л.  
Вызывает гипотонию мышц, гипотермию, нарушения работы  
сердца, почек, цитаноз

Создают в молоке более высокую концентрацию, чем в  
плазме крови матери. Вызывают возникновение у новорож-  
денных и грудных детей зоба, угнетение функции щито-  
видной железы, лейкопению, агранулоцитоз

Возобновлять кормление грудью можно после использо-  
вания для диагностических целей радиоактивного технеция  
через 48 ч, радиоактивного йода-125 через 10 сут, йода-131  
через 14 сут, радиоактивного галлия через 7...14 сут

Содержание в молоке матери (в 1,5–2 раза меньше, чем  
в крови) недостаточно для возникновения синдрома «серого  
коллапса», но достаточно для того, чтобы вызвать сниже-  
ние кроветворной функции костного мозга. При индивидуаль-  
ной непереносимости у грудных детей возникают сыпи,  
рвота, желтуха, гипотермия, бледность кожи, судороги,  
затруднение дыхания

Анти-ДНК-активность, повреждение печени ацетил-изониази-  
дом

Противопоказано кормление грудью при длительном наиз-  
млении препарата матери, так как он медленно биотрансфор-  
мируется в организме новорожденных и грудных детей,  
накапливается, приводя к неврологическим расстройствам, сон-  
ливости, снижению аппетита и прибавок массы тела и  
роста, к эпизодам апноэ, гипотензии

Возможно мутагенное и канцерогенное действие. Вызывает  
у детей рвоту, анорексию, диарею, угнетение функции кост-  
ного мозга

Вызывает у детей рвоту, задержку мочи, кожные сыпи  
Опасны угнетением дыхания у грудных детей, особенно у  
новорожденных. После введения промедола необходимо пре-  
рывать кормление грудью на 12 ч, после морфина — на 24 ч

$$\varphi = \frac{0,1 \cdot V_m \cdot f}{\Delta d (2^{t/t_{1/2}} - 1)} (\%),$$

где  $V_m$  (мл/кг) — объем молока в мл, высосан-  
ного ребенком за одно кормление в расчете  
на 1 кг массы тела ребенка;  $f$  — коэффициент  
молоко/плазма крови;  $\Delta d$  (л/кг) — удельный  
объем распределения препарата в организме  
матери;  $t_{1/2}$  (ч) — период полужизни препа-  
рата из организма матери;  $t$  (ч) — интервалы  
между кормлениями.

Проверка уравнения показала, что, несмотря  
на упрощенную модель кинетики лекарств,  
оно позволяет с достаточной точностью вы-  
числять величины доз лекарственных средств,  
поступающих в организм ребенка с грудным  
молоком.

Ниже приведены характеристики лекарст-  
венных средств, противопоказанных кормящей  
женщине или назначаемых ей с осторож-  
ностью.

В перечень вошли фармакологические сред-  
ства, результаты применения которых у кор-  
мящих женщин известны:

Феиобарбитал	Длительный прием кормящей женщиной феиобарбитала, несмотря на низкое содержание его в молоке (1...2 % от концентрации в крови), вызывает индукцию микросомальных ферментов в печени грудных детей, что приводит к ускорению метаболизма стероидных гормонов, играющих важную роль в развитии ребенка
Алкалоиды спорыньи	Являются сильными ингибиторами секреции пролактина, угнетают лактацию. Могут вызвать у грудных детей симптомы эрготизма (рвота, диарея, слабый пульс, гипотензия, судороги)
<i>Лекарственные средства, которые следует назначать кормящим матерям с осторожностью</i>	
Теофиллин	Концентрация в молоке составляет 70 % от концентрации в плазме крови матери. За сутки ребенок может получить около 10 % суточной дозы матери. В связи с этим длительная терапия большими дозами теофиллина, например при бронхиальной астме, опасна (особенно у новорожденных) развитием беспокойства, бессонницы, раздражительности, тахикардии, тремора. Опасность возрастает при сочетании препаратов теофиллина с кофе, шоколадом, какао, крепким чаем
Резерпин	Способен вызывать сонливость, отек слизистой оболочки носа с затруднением носового дыхания, отказом от груди, гиперкринею в бронхах, понос
Мочегонные средства — тиазиды	Проникают в грудное молоко в небольших количествах, но описана тромбоцитопения, вызванная наличием в молоке диалотиазида, и кумуляция оксодоллина, близкого к тиазидам препарата с длительным $t_{1/2}$
Дифенин (с феиобарбиталом)	Концентрируясь в молоке в небольших количествах, тем не менее может вызвать у детей метгемоглобинемию, петехии на коже, сонливость, коллапс
Глюкокортикоиды	Проникают в молоко в небольших количествах (0,14 % дозы принятого преднизолона в 1 л грудного молока), однако многие авторы рекомендуют прекращение кормления грудью при приеме кортикостероидов
Контрацептивы, содержащие эстрогены и прогестерон	Тормозят лактацию. Описана гинекомастия у новорожденного мужского пола
Гистаминоблокаторы	Большие дозы антигистаминов, оказывающих сильное седативное действие (дипразин), могут вызвать сонливость, отказ от груди у ребенка. Обычные дозы димедрола, тавегила не опасны. Циметидин может создавать в молоке концентрации, превышающие таковые в плазме крови в 5—12 раз
Слабительные средства: препараты сенны и феиолфталей	У грудных детей возможно развитие кишечных коликов и поноса, однако данные в отношении феиолфталей противоречивы
Атропинсодержащие препараты, другие м-холинолитики	Проникают в молоко в малых количествах, однако из-за высокой чувствительности грудных детей к антихолинэргическим препаратам возможно развитие интоксикации. Атропиноподобные вещества задерживают образование молока.
Анальгетики	При приеме матерью аналгетика по 1,5 г/сут в течение 6 дней концентрация препарата в молоке составит 10...20 мг/л, а новорожденный получает 7,5 мг аналгетика за сутки, что составляет более 10 % от дозы взрослого человека (в пересчете на 1 кг массы тела)
Салицилаты	При приеме матерью более 5 г/сут у грудного ребенка могут наблюдаться сыпь, геморрагии, нарушение дыхания, ацидоз
Индометацин	При назначении доз, близких к 200 мг/сут, у детей возможно развитие судорог
Препараты брома	У грудных детей могут наблюдаться сыпь, сонливость или беспокойство
Тетрациклины	Хорошо проникают в грудное молоко, создавая в нем концентрации, близкие к таковым в крови матери, однако в плазме крови детей не обнаруживаются. Несмотря на это, назначение тетрациклинов кормящим женщинам не рекомендуется из-за теоретически высокой опасности разнообразного воздействия их на организм ребенка

## Сульфаниламиды

Назначение сульфаниламидов кормящей женщине увеличивает риск развития билирубиновой энцефалопатии; оно опасно возникновением гемолитической анемии у новорожденных со сниженной активностью Г-6-ФД, появлением кожных сыпей у грудных детей. Считается более безопасным назначение невысоких доз сульфаниламидов продленного действия, чем высоких доз короткодействующих препаратов этой группы.

## Налидиксовая кислота

Существует опасность возникновения гемолитической анемии у детей со сниженной активностью Г-6-ФД

Решение приведенного выше несложного уравнения и анализ характеристик препарата, о которых сказано в начале раздела, позволяют ориентироваться в применении у кормящей матери лекарства, не упомянутого в перечне.

В монографии Л. Е. Холодова и В. П. Яковлева (1985), кроме приведенного выше уравнения, есть диаграммы для определения необходимости прерывания грудного вскармливания при курсовом приеме матерью лекарственных препаратов с различными фармакокинетическими параметрами. По нашему мнению, диаграммы позволяют решить вопрос с меньшей точностью, чем уравнение и анализ всасывания, способности к кумуляции и токсичности препарата. Самый главный недостаток диаграмм состоит в том, что даже если суточная доза препарата, поглощаемая ребенком с молоком, меньше 10% от дозы матери (в этих случаях диаграмма позволяет не прерывать кормление грудью), препарат может оказать неблагоприятное воздействие на

ребенка, если способен кумулировать в его организме (индометацин) или токсичен (тетрациклин), или вызывает развитие аллергии (бензилпенициллин), а этого диаграмма не учитывает.

Кормящим грудью женщинам можно назначать следующие лекарственные средства: бензилпенициллин и другие пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды (при отсутствии воспаления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта грудного ребенка, когда возможно всасывание их существенного количества), эритромицин, олеандомицин, линкомицин, салбутамол, фенотерол, тербуталин, орципреналин, дикумариин, гепарин, дигоксин, строфантин, анаприлин, октадин, амназин, нмизин, амитриптилин, карбамазепин, димедрол и тавеги (средние терапевтические дозы), магния сульфат внутрь в качестве слабительного, касторовое масло, бисакодил, антациды, вяжущие (содержащие висмут), обволакивающие и адсорбирующие средства.

## Часть II. ЧАСТНЫЕ РАЗДЕЛЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

### Глава 3. ВИТАМИНОПРЕПАРАТЫ

Витамины — экзогенные вещества, необходимые для осуществления нормального обмена веществ. Большинство витаминов в виде кофакторов входит в состав ферментных систем, участвующих в углеводном, жировом, белковом и других видах обмена. Некоторые витамины (например, витамин D) превращаются в гормоноподобные вещества, также участвующие в регуляции биохимических процессов. Каждый витамин выполняет свою конкретную функцию в организме. Применяют витамины преимущественно для ликвидации или профилактики их недостаточности в организме, которая может стать причиной тяжелых нарушений обмена веществ и функций различных органов и систем.

**Причины витаминной недостаточности у ребенка. Недоношенность.** Только в конце гестационного периода в печени плода создается депо ряда витаминов (A, D, E). Преждевременные роды лишают ребенка этих запасов. К тому же у недоношенных детей хуже происходит всасывание витаминов из желудочно-кишечного тракта, превращение их в активные метаболиты или кофакторы.

**Искусственное вскармливание.** В коровьем молоке недостаточно содержание витаминов D, C (особенно зимой и ранней весной), витамина E. К тому же в этом молоке больше ненасыщенных жирных кислот, для которых нужно больше витамина E.

Кипячение молока резко снижает (на 60...70 %) содержание в нем витаминов B<sub>12</sub>, B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, C, снижает (на 30 %) содержание фолиевой кислоты.

**Длительное вскармливание одним грудным молоком, без прикорма.** В грудном молоке недостаточно содержание витаминов D и C (зимой и ранней весной).

**Прием противомикробных средств.** Они подавляют грамотрицательные бактерии, являющиеся важным для организма человека источником витаминов B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, K и некоторых других.

**Заболевания желудочно-кишечного тракта** (воспалительные процессы в желудке, кишечнике, глистная инвазия). Нарушают нормальное всасывание витаминов. Патология печени особенно препятствует всасыванию жирорастворимых витаминов, а также превращению

витаминов в активные метаболиты.

**Одновременное назначение некоторых лекарств** может нарушить всасывание ряда витаминов, ускорить их выведение из организма.

**Инфекционные заболевания** резко повышают потребность организма в витаминах, приводят к быстрому их расходу, что требует дополнительного введения повышенных доз витаминных препаратов. Повышение потребности в витаминах отмечают также при интенсивной физической (например, во время занятий спортом) и эмоциональной (например, во время экзаменов) нагрузке, в период полового созревания, в период интенсивного роста ребенка и пр.

**Курение и использование алкоголя** также приводят к нарушению использования или к ускорению элиминации витаминов.

В настоящее время редко встречаются типичные картины гиповитаминозов; преимущественно отмечают скрытую витаминную недостаточность, которая весьма отрицательно сказывается на жизнедеятельности организма, особенно растущего, понижает его сопротивляемость к инфекции, способствует развитию аллергических заболеваний и пр. Поэтому своевременное выявление гиповитаминоза и его устранение предупреждают многие заболевания у ребенка и этим способствуют его нормальному развитию.

Основой профилактики гиповитаминозов является диета, сбалансированная с учетом физиологических потребностей в витаминах (Методическое письмо «Рекомендуемые величины потребности в пищевых веществах и энергии для различных групп населения»). Утвержд. МЗ СССР 20.02.82 г. — М., 1982) (табл. 8).

В качестве лекарств применяют преимущественно синтетические аналоги витаминов или их изомеры (витамеры). Широко применяют экстракты из растений, некоторых тканей животных. Вошли в медицинскую практику и готовые кофакторы, быстро включаются в метаболические процессы.

Рекомендуемые величины потребления витаминов для детей и подростков (в день)

Возраст	B <sub>1</sub> , мг	B <sub>2</sub> , мг	B <sub>6</sub> , мг	B <sub>12</sub> , мкг	B <sub>9</sub> , мкг	PP*, мг	C, мг	A**, мкг	E, мг	D, МЕ
До 1 мес	0,3	0,4	0,4	0,3	40	4	30	400	5	400
1...3 мес	0,3	0,4	0,4	0,3	40	5	30	400	5	400
4...6 мес	0,4	0,5	0,5	0,4	40	6	35	400	5	400
7...12 мес	0,5	0,6	0,6	0,5	60	7	40	400	6	400
1...3 г	0,8	0,9	0,9	1	100	10	45	450	7	400
4...6 лет	1	1,3	1,3	1,5	200	12	50	500	10	100
7...10 лет	1,4	1,6	1,6	2	200	15	60	700	10	100
11...13 лет:										
мальчики	1,6	1,9	1,9	3	200	18	70	1000	12	100
девочки	1,5	1,7	1,7	3	200	16	60	1000	10	100
14...17 лет:										
юноши	1,7	2	2	3	200	19	75	1000	15	100
девушки	1,6	1,8	1,8	3	200	17	65	1000	12	100
Беременные женщины	1,7	2	2	4	600	19	72	1250	15	500
Кормящие матери	1,9	2,2	2,2	4	600	21	80	1500	15	500

\* Ниациновый эквивалент.

\*\* Ретиноловый эквивалент.

## ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ

**Ретинол (витамин А).** Различают три ретиноида: ретинол, ретиноль и ретиноевую кислоту. В пище содержится ретинол, который в организме превращается в другие ретиноиды. Источником витамина А являются: сливочное масло, яичный желток, печень. Его предшественник — каротин — содержится в растительных продуктах: морковь, шпинат, лук, петрушка, черная смородина, черника, крыжовник, абрикосы, персики.

**Фармакодинамика.** Ретинол и ретиноевая кислота в клетках органов-мишеней взаимодействуют с цитозольными рецепторами, образуя с ними комплексы, проникающие в ядро, после чего начинается синтез белков-ферментов или структурных компонентов тканей. В результате витамин А активирует включение сульфатов в гликаны, протеогликаны (компоненты соединительной ткани, хрящей, костей и пр.), т. е. способствует улучшению трофики тканей, росту ребенка (к тому же он является синергистом соматомединов — посредников в действии соматотропного гормона); в гепарине, поддерживая этим реологические свойства крови; в сульфатеробриды (участвующие в депоировании медиаторов нервных импульсов, различных катионов), модулируя этим передачу нервных импульсов в синаптических структурах. Кроме того, он способствует синтезу миелина, чем обеспечивает нормальное проведение нервного импульса. Витамин А необходим для нормальной функционирования печени (ее эндоплазматической сети), регенерации слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, для синтеза стероидных гормонов, что особенно важно в период полового созревания.

Активируя ферменты, ответственные за дифференцировку эпителиальных клеток, витамин А предотвращает их ороговение и слущивание, инфицирование подслизистых тканей, импрегнирование слущившихся клеток солями (желчных кислот, мочевой кислоты) и образование конкрементов в желчных и мочевыводящих путях, закупорку протоков слезных желез, приводящую к высыханию роговой оболочки глаза и ее изъязвлению.

Витамин А поддерживает деление иммунокомпетентных клеток, нормальный синтез иммуноглобулинов, в том числе секреторного иммуноглобулина А и других факторов специфической и неспецифической защиты организма от инфекции (включая интерферон, лизоцим), активирует ферменты лизоцима, в том числе в фагоцитах, что необходимо для переваривания захваченных микроорганизмов. Этим он предотвращает развитие бронхолегочных заболеваний у детей, инфицирование кожи, развитие сепсиса и пр. Иными словами, витамин А — один из важнейших факторов профилактики и лечения различных инфекционных заболеваний.

Обнаружено, что ретиноиды, способствуя дифференцировке клеток, могут подавлять чрезмерное деление недифференцированных клеток злокачественных опухолей (этот эффект наиболее отчетлив у искусственных аналогов — витамин А). Витамин А в виде ретиноля необходим для синтеза зрительного пурпура — родопсина, обеспечивающего нормальное зрение в условиях слабой освещенности.

**Фармакокинетика.** В качестве лекарства применяя ретинола ацетат или пальмитат — оба растворимы в масле. Препаратом может быть и рыбий жир (в нем тоже ретинол содержится в виде пальмитата).

Из желудочно-кишечного тракта эти эфиры обычно хорошо всасываются, если в него поступает желчь, а пища содержит масло. Однако всасываются не сами эфиры ретинола, а освобождаемый из них с помощью специальных гидролаз (продуцируемых поджелудочной железой и слизистой оболочкой кишечника) свободный ретинол. Попавший в клетку витамин снова превращается в эфир пальмитиновой кислоты и в таком виде поступает в лимфу и кровь. Оба этих процесса происходят активно, с затратой энергии, поэтому любые нарушения (воспаление, гипоксия, нарушение кровообращения), как в самом кишечнике, так и генерализованные, препятствуют нормальному усвоению витамина из кишечника.

У детей до 6 мес гидролазы, освобождающие ретинол из эфира, функционируют еще недостаточно, поэтому даже при нормальном содержании витамина в пище, в том числе в материнском молоке, усвоение ретинола неполное. Легче усваивается эфир с уксусной кислотой. Из прямой кишки препараты ретинола практически не всасываются, так как в слизистой оболочке названной кишки нет гидролаз. Из мышц всасывается только ацетат ретинола.

Для превращения каротина, содержащегося в растениях, в витамин А необходим фермент каротинолаза, преимущественно функционирующий в кишечнике, но отчасти в коже и печени. У детей первых месяцев жизни этот фермент функционирует еще слабо, поэтому избыточное кормление морковным соком может привести к прокрашиванию тканей в оранжевый цвет (цвет каротина).

Всасавшийся ретинол попадает в плазму крови (сразу или через лимфу), где он эквивалентно соединяется со специальным белком, связывающим ретинол (БСР), синтезируемым в печени. БСР транспортирует ретинол в ткани. Избыток витамина циркулирует в крови в связи с БСР, постепенно отщепляясь от него и поступая в ткани, по мере использования ими витамина. При гипотрофиях, особенно при квашиорке, синтез БСР нарушен, что препятствует транспорту витамина в ткани, а следовательно, и его использованию. БСР теряется из организма при протеинурии.

Избыток витамина А депонируется в печени, преимущественно в виде эфира пальмитиновой кислоты. Мобилизация витамина из депо начинается с гидролиза этого эфира. При токсических гепатитах, а также при токсикозе беременных этот гидролиз происходит с трудом или не происходит совсем; тогда возникает гиповитаминоз А, несмотря на наличие витамина в печени.

При сепсисе, пневмонии, гриппе, сердечной недостаточности, заболеваниях печени и почек происходит интенсивное расходование ретинола и истощение его депо.

Витамин А может выводиться с желчью в кишечник и участвовать в зитерогепатической циркуляции. В печени он подвергается био-

трансформации, превращаясь сначала в активные метаболиты, а затем в неактивные продукты, выводимые почками, кишечником и выдыхаемые легкими. Элиминация осуществляется медленно: за 21 день из организма исчезает всего 34 % введенной дозы. Поэтому повторные приемы приводят к кумуляции препарата, и возникающие при этом нежелательные явления сохраняются долго.

**Показания к применению.** Витамин А применяют для профилактики и устранения гиповитаминозов у недоношенных детей, у детей с гипотрофией, гепатитами (особенно токсическими), холециститами с недостаточной желчевыделительной функцией.

С лечебной целью чрезвычайно важно включение витамина А в комплексное лечение детей с острыми, часто рецидивирующими, и хроническими инфекционными заболеваниями, поскольку он повышает неспецифическую и специфическую резистентность организма к инфекции. Витамин А вместе с витамином Д применяют при рахите, поскольку он поддерживает нормальное развитие скелета. Витамин А назначают как анаболическое средство детям: при гипотрофии (его прием ускоряет нарастание массы тела, рост); при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (не снижая базальную и стимулированную секрецию желудочного сока, он способствует заживлению язв, так как оказывает цитопротекторное действие); при гепатитах (улучшает синтез белков и ферментов в печени); при патологиях почек (ускоряет процессы регенерации в них).

Витамин А используют для ликвидации гемалопии, так как при его участии происходит восстановление зрительного пурпура в сетчатке. Очень широко его применяют для лечения кожных заболеваний (псориаз, пустулезный дерматит и пр.), так как он активно включается в обмен веществ кожи, в частности снижает в патологическом очаге содержание арахидоновой кислоты и ее метаболитов, образующихся по липоксигеназному пути, и пр.

**Нежелательные эффекты.** Осложнения обычно являются следствием гипervитаминоза, возникающего из-за приема чрезмерных доз. Очень редко наблюдают острый гипervитаминоз, когда ребенку по ошибке вместо рыбьего жира ложками дают концентрированные растворы ретинола. Чаще встречается постепенно развивающийся гипervитаминоз как результат длительного приема доз, превышающих суточную потребность.

При гипervитаминозе А возрастает продукция цереброспинальной жидкости и повышается внутричерепное давление, что сопровождается головными болями, головокружением, тошнотой, рвотой и другими признаками менингизма; одновременно возникают отеки желтого пятна на сетчатке и связанные с этим нарушения зрения. Затем наблюдаются нарушения функции печени, приводящие к азотемии, гипербилирубинемии, снижению уровня белков и протромбина в плазме крови.

Снижение уровня протромбина и повышение активности гепарина являются причинами геморрагии. Нарушаются выделительная функция почек, пролиферация и функция хондроцитов, снижается синтез коллагена, меняется его качество; одновременно из-за повышения активности лизосом остеокластов происходит рассасывание костной ткани (в плазме крови возрастает уровень ионов кальция), сопровождаемое сильными болями по ходу костей, особенно при сдавлении их.

Для ликвидации гипervитаминоза А, помимо отмены препарата, следует назначить мантин (для снижения внутричерепного давления), глюкокортикоиды, ускоряющие метаболизм витамина А в печени, стабилизирующие мембраны лизосом в печени и почках. Витамин Е тоже стабилизирует мембраны. Тиреоидин ускоряет ликвидацию признаков гипervитаминоза А, так как он тормозит свободнорадикальные реакции, чрезмерно активированные избыточными дозами витамина.

Гипervитаминоз А очень опасен для беременных женщин, так как он нарушает нормальное развитие плода. Терапевтический эффект повышенных доз витамина сохраняется и после прекращения его приема. В дерматологии обычно приходится назначать высокие дозы, чтобы преодолеть недостаточную реактивность кожи к витамину. Планировать беременность женщинам, подвергшимся такой терапии, можно лишь через 0,5-1 год; если же она принимала новые синтетические препараты ретиноидов, например тигазон, то через 1,5-2 года.

**Взаимодействие.** Синергизмом витамина А является витамин Е (если даже препарат — аевит), который способствует сохранению ретинола в активной форме, всасыванию из кишечника и анаболическим его эффектам. Витамин А нередко назначают вместе с витамином D. При лечении гемалопии его следует назначать вместе с рибофлавином, никотиновой кислотой.

Нельзя одновременно с витамином А назначать нитриты, холестерин, нарушающие всасывание витамина А.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Ретинола ацетат выпускают в виде драже по 3300 МЕ, 3,44 % раствора в масле (в 1 мл — 100 000 МЕ), в растворе в масле для инъекций (в 1 мл — 25 000 МЕ). Ретинола пальмитат выпускают в драже (по 3300 МЕ).

Драже того и другого препаратов назначают внутрь: детям 1-7 лет — по 1 драже в день, после 7 лет — по 1,5 драже в день, 3,44 % раствор в масле принимают внутрь каплями: детям до 1 года — по 1 капле через день, детям 1-7 лет — по 1 капле в день.

Раствор в масле для инъекций перед употреблением подогревают (в теплой воде) до температуры тела и вводят внутримышечно детям 1-3 лет по 0,15 мл, 3-7 лет — по 0,2 мл в день.

Препаратом витамина А является также рыбий жир (из печени трески) и витаминизированный рыбий жир, содержащие в 1 мл

350 МЕ и 1000 МЕ соответственно; в витаминизированном препарате содержится также и витамин D — 100 МЕ в 1 мл.

Грудным детям предпочитают назначать обычный рыбий жир: с 4-6 нед — по 3-5 кап, постепенно дозу увеличивают до 0,5 чайной ложки в 3 мес, принимаемой 2 раза в день; в 6 мес — по 1 чайной ложке 2 раза в день; с 9 мес до 2 лет — по 1 чайной ложке 2-3 раза в день; с 4-6 лет — по 1 десертной ложке; после 7 лет — по 1 столовой ложке 2-3 раза в день. Витаминизированный рыбий жир назначают в половинной дозе.

Курс лечения зависит от вида и тяжести патологии.

**Эргокальциферол (витамин D<sub>2</sub>).** Различают 7 естественных веществ с витаминной D-активностью, но в медицинской практике применяют два из них: витамин D<sub>2</sub> — эргокальциферол и D<sub>3</sub> — холекальциферол. Содержатся они в рыбьем жире, немного в яичном желтке, сливочном масле. В коже из 7-дегидрохолестерина постоянно образуется витамин D<sub>3</sub> (1,2 МЕ на см<sup>2</sup>), активирует этот процесс ультрафиолетовое облучение.

Функционирует в организме не сам витамин, а его активные метаболиты, в частности кальцитриол, рассматриваемый как гормоноподобное вещество.

**Фармакодинамика.** Кальцитриол и, возможно, другие метаболиты витамина D легко проникают через клеточные мембраны и в клетках органов-мишеней вступают во взаимодействие со специальными рецепторами, образуя с ними комплекс, проникающий в ядро клеток и инициирующий в них синтез белка. Белки могут быть специфическими — белки, связывающие кальций (БСК), и неспецифическими — коллаген, щелочная фосфатаза и пр.

Образовавшаяся в щеточной каемке клеток слизистой оболочки кишечника щелочная фосфатаза участвует в активном захвате ионов кальция из просвета кишечника в клетку, в которой он вступает во взаимодействие с БСК, облегчающим прохождение кальция через стенку кишки в кровь. Под влиянием метаболитов витамина D в стенке кишечника образуются пока неидентифицированные факторы, необходимые также для всасывания фосфатов и ионов магния. БСК, циркулирующий в крови, способствует транспортировке кальция в ткани.

В костях под влиянием кальцитриола происходит синтез БСК (в костях его называют остеокальцином), щелочной фосфатазы и коллагена нормальной структуры. В результате активизируется синтез белковой стромы костей, нормально развиваются хрящевые клетки в зонах роста костей, происходит захват кальция из плазмы крови и его отложение в костях. При недостатке витамина D нарушается качество коллагена, нормальная минерализация костной ткани, нарушается развитие хряща; развивается его гипертрофия, удлиняются и расширяются хрящевые пластинки.

В диафизах кальцитриол активирует рассасывание костной ткани, увеличивая доступ-

ление acetata кальция в плазму крови, который в почках диссоциирует и фильтруется в первичную мочу, а из нее затем реабсорбируется (при нормальном содержании витамина D в организме), поддерживая нормальный уровень и цитратов, и кальция в крови.

Рассасывание костей при нормальном содержании витамина в организме происходит с небольшой скоростью, параллельно происходит возобновление костной ткани. При избытке же витамина D рассасывание костей происходит очень бурно; тогда у больного обнаруживают признаки остеопороза, способствующего переломам костей.

В почках под влиянием кальцитриола (и других метаболитов витамина D) также происходит синтез БСК, щелочной фосфатазы, необходимых для реабсорбции в проксимальных канальцах почек кальция (99,8% его содержания в первичной моче), натрия, фосфатов, аминокислот, цитратов. Воздействуя на почки, витамин D поддерживает нормальный уровень кальция в плазме крови, этим он препятствует чрезмерной активности паратормона и его фосфатрическому действию.

**Фармакокинетика.** Всасывание витамина D происходит в дистальном отделе тонкой кишки, обычно усваивается 60...90% принятой дозы (при гиповитаминозе — больше). При холестазах и других причинах уменьшенного поступления желчи в кишечник всасывание витамина D резко снижается, иногда почти до нуля. Всосавшийся витамин в составе хиломикронов и липопротеидов сначала циркулирует в лимфе, а затем в плазме крови. Из крови он проникает во многие органы и ткани: в печень, кости, скелетные мышцы, почки, надпочечники, миокард, жировую ткань. В скелетных мышцах депонируется до 20% всего витамина, находящегося в организме.

В печени витамин D может находиться в виде свободного спирта, а также в связи со специальным белком. По мере необходимости витамин D может поступать из печени в кровь, в которой он циркулирует в связи с белком, защищающим его от инактивации в печени и выведения с мочой. Эргокальциферол меньше связан с белком плазмы крови и поэтому скорее элиминируется из организма. Витамин D в организме подвергается биотрансформации, превращаясь в активные метаболиты: в печени в кальцидиол (25-оксиколекальциферол) — транспортную форму витамина, соединяющуюся с белком-носителем и поступающую в почки; в почках (под влиянием  $\alpha$ -гидроксилазы) из кальцидиола образуется кальцитриол (1,25-дихсиколекальциферол), уровень которого в плазме крови наиболее высок у детей до 18 мес и в подростковом периоде.

Образуется из витамина D и еще ряд метаболитов. Из них наибольшее внимание к себе привлекает 24-, 25-дихсиколекальциферол, так как при рахите у детей падает уровень именно этого метаболита, а не кальцитриола. Однако биологическая роль 24-, 25-дихсиколекальциферола пока неизвестна. Образование

кальцитриола и других метаболитов витамина D нарушается при хронической почечной недостаточности; при назначении ингибиторов белкового синтеза (актиномицина D, глюкокортикоидов); при длительном применении феобарбитала и дифенина (ускоряющих элиминацию витамина D путем образования из него неактивных метаболитов).

Элиминация витамина D осуществляется его экскрецией с желчью в кишечник (30% введенной дозы за 24...48 ч), из которого он частично всасывается — зитерогенатическая циркуляция, — и биотрансформацией в различные метаболиты, их  $t_{1/2}$  — 18...31 день и больше. Особенно долго и сам витамин D, и его метаболиты сохраняются в жировой ткани.

**Показания к применению.** Его назначают для профилактики гиповитаминоза. Гиповитаминоз D может быть:

- у недоношенных детей из-за недостаточности его запасов в печени, плохого всасывания из желудочно-кишечного тракта (в пище мало жира, в кишечник поступает мало желчных кислот), последнее нарушает зитерогенатическую циркуляцию витамина; из-за недостаточности образования активных метаболитов в незрелых печени и почках;

- у детей, длительно находящихся на грудном (особенно искусственном) вскармливании (в молоке мало витамина D);

- у детей с нарушениями секреции желчи (снижается всасывание витамина D);

- у детей, длительно получающих фенобарбитал, дифенин и другие индукторы ферментной функции печени (снижается образование активных метаболитов);

- у детей с хронической почечной недостаточностью, когда нарушено образование в почках кальцитриола (а возможно, и других метаболитов);

- у детей с генетически обусловленной ферментопатией, препятствующей образованию активных метаболитов из витамина D.

С лечебной целью витамин D назначают для терапии рахита, остеомалиции, нефрогенной остеопатии, переломов костей, некоторых кожных заболеваний (рассчитывают на его способность стимулировать синтез коллагена).

Дозу витамина D следует подбирать каждому ребенку индивидуально, так как у каждого из них свои причины развития гиповитаминоза и особенности фармакокинетики препаратов. Для оценки насыщенности организма витамином D используют либо пробу Сулковича, с помощью которой оценивают итисивное выведение кальция с мочой (повышенное выведение кальция с мочой может быть сначала результатом недостаточности витамина в организме, а затем — гипervитаминоза, когда в плазме крови имеется гиперкальциемия), либо определение в сыворотке крови уровня кальция, фосфатов и щелочной фосфатазы.

**Нежелательные эффекты.** При приеме чрезмерных доз витамина D может развиться гипervитаминоз. Быстро он появляется при

ударом назначении витамина D, когда за 2...10 дней вводят курсовую дозу препарата. Гипервитаминоз легко возникает у детей, находящихся на искусственном вскармливании; у детей, перенесших родовую травму; при одновременном ультрафиолетовом облучении; при одновременном кормлении ребенка молочными смесями «Малыш», «Малютка», «Виталакт» и другими смесями, содержащими витамин D (в 100 мл до 100 ЕД витамина); у детей, матери которых во время беременности получали высокие дозы витамина D.

При гипервитаминозе происходит интенсивное всасывание кальция из кишечника и расщепление костей, в результате возникает гиперкальциемия; повреждаются клеточные мембраны и функция различных органов (сердца, печени, почек и пр.) избыточно образующимися свободными радикалами кислорода; нарушается нормальный транспорт ионов, в частности калия и магния, через клеточные мембраны. Возникает их дефицит в тканях, что сопровождается ухудшением сократительной деятельности сердца, развитием сердечной недостаточности и пр. Повышается активность лизосомальных ферментов, происходит повреждение внутриклеточных структур паренхиматозных органов. Увеличивается синтез БСК, мукополисахаридов (в стенках сосудов, клапанах сердца и пр.), способных интенсивно связывать кальций; происходит кальцификация мягких тканей, стенок сосудов, клапанов сердца и пр. Все, вместе взятое, может привести ребенка к гибели или к патологии (сосудов, сердца, печени, почек), сохраняющейся на всю жизнь или очень длительно. Осложнениями гипервитаминоза могут быть пневмония, пиелонефрит, миокардит, панкреатит и пр.

Для ликвидации гипервитаминоза D надо прежде всего прекратить прием его препаратов, воспринимать всасыванию остатков его из кишечника назначением вазелинового масла, ускорить его биотрансформацию в неактивные метаболиты назначением глюкокортикоидов и фенobarбитала. Глюкокортикоиды к тому же препятствуют образованию БСК в стенке кишечника и всасыванию кальция, тормозят синтез мукополисахаридов и кальцификацию сосудов, клапанов сердца и других тканей, повышают стабильность клеточных мембран и мембран лизосом, ограничивая освобождение лизосомальных ферментов и повреждение тканей; наконец, глюкокортикоиды тормозят свободнорадикальные реакции.

При лечении гипервитаминоза D большое значение имеют также витамин E, стабилизирующий клеточные мембраны и ограничивающий свободнорадикальные реакции; витамин A, поскольку при его участии образуется эндогенный метаболит — таурин, обладающий, помимо других биологических свойств, способностью блокировать проникновение кальция в ткани; антикальциевые препараты (верапамил, фенгидин и пр.), препятствующие кальцификации тканей; фуросемид, ускоряю-

щий выведение кальция с мочой; кальцитрин — препарат кальцитонина, препятствующий высвобождению костной ткани. Одновременно назначают препараты, увеличивающие щелочные резервы, ликвидирующие ацидоз (натрия гидрокарбонат, трисамин), препараты калия и магния (аспаркам), диету с ограничением кальция.

**Взаимодействие.** Применяя витамин D для профилактики или лечения рахита, очень хорошо одновременно назначать вещества, способствующие его терапевтическому действию и/или препятствующие развитию гипервитаминоза: витамины A, E, аскорбиновую кислоту, пантотеновую кислоту, а также тиамин, рибофлавин, пиридоксин.

При назначении витамина D недоношенным детям целесообразно одновременно назначать фосфаты, поскольку у них (при кормлении женским молоком) нередко развивается картина типичной гипофосфатемии. Для восполнения дефицита необходимо на 1 л женского молока вводить 90 мг фосфатов, что соответствует 3 мл 1-мольного раствора дикальевого или диатригического фосфата.

Витамин D следует назначать детям, длительно получающим для лечения эпилепсии фенobarбитал или дифенин.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Эргокальциферол выпускается в виде драже (по 500 ME), 0,0625 % раствора в масле (в 1 мл — 25000 ME; в 1 капле — 500 ME), 0,5 % раствора в масле (в 1 мл — 200000 ME; в 1 капле — 5000 ME). Хранить эти препараты надо в защищенном от света месте, в плотно закрытом сосуде, так как при освещении витамином разрушается, а при окислении из него образуется опасный токсистерин. Принимают эти препараты внутрь.

Недоношенным детям назначают витамин с повышенными доз — 8000 ME в сутки, на курс — 300000...400000 ME; после его завершения необходимо провести курс ультрафиолетового облучения.

Доношенным новорожденным, получавшим в течение 10...14 дней фенobarбитал в качестве противосудорожного средства или для борьбы с гипербилирубинемией, витамин D вводят со 2-й недели. Здоровым доношенным детям назначают от 2...3-й недели жизни по 500 ME в день (1 капля 0,0625 % раствора), круглогодично по 2 нед в месяц, с ежедневным назначением аскорбиновой кислоты (0,03 г), тиамина и рибофлавина (по 0,001 г), пиридоксина (0,003 г.)

Для лечения рахита применяют 0,5 % раствор, лучше в масле (спиртовой, в связи с легким испарением спирта, постепенно становится более концентрированным, что облегчает развитие гипервитаминоза). Применяют его по 1 капле (5000 ME) 1 раз в день, 3...4 нед. При отсутствии эффекта дозу увеличивают в 3—4 раза и продолжают лечение, контролируя уровень кальция, фосфатов и щелочной фосфатазы в плазме крови. Переход к поддерживающей дозе (500 ME в сутки) осуществляют при положительной реакции Сулко-

вича в нескольких последовательных анализах мочи.

**Токоферол ацетат (витамин Е).** Витаминной активностью обладают несколько токоферолов; наиболее эффективным из них является  $\alpha$ -токоферол. Содержится он в основном в растительных маслах (подсолнечном, кукурузном, облепиховом, соевом и пр.), а также в молоке, яйцах, мясе и пр.

**Фармакодинамика.**  $\alpha$ -Токоферол является активным антиоксидантом, угнетающим и ограничивающим свободнорадикальные реакции, защищающим ненасыщенные жирные кислоты в липидах от перекисидации, а следовательно, клеточные и субклеточные мембраны от повреждений. Кроме того, витамин Е стимулирует синтез гема, а в связи с этим и синтез гемсодержащих ферментов — гемоглобина, миоглобина, цитохромов (в том числе цитохрома Р-450), каталазы, пероксидазы. В результате улучшается дыхание тканей, интесивнее осуществляются синтетические процессы (возрастает синтез белков, в том числе ферментных, структурных), удаляются пероксиды, повреждающие мембраны и пр. При недостатке витамина Е происходит накопление супероксидного аниона и других свободных радикалов кислорода, нарушаются эластичность мембран эритроцитов (облегчается возникновение гемолиза), структура эпителия дыхательных путей, сетчатки и многих других тканей. Мембраны саркоплазматического ретикулума перестают удерживать  $\text{Ca}^{2+}$ , в связи с чем нарушается его активность, лежащая в основе многих клеточных функций.

Витамин Е активирует синтез многих белков: коллагена, сократительных белков скелетных, гладких мышц, миокарда, белков слизистых оболочек, плаценты, ферментов, разрушающих гормоны (вазопрессиназа) и синтезирующих их (например, ферменты, синтезирующие гонадотропины).

**Фармакокинетика.** Всасывание  $\alpha$ -токоферола, принятого внутрь, происходит в кишечнике при участии активных транспортных механизмов, а также при наличии желчи и масла. Обычно он хорошо всасывается, попадает в лимфу, а затем в плазму крови. Сначала он циркулирует в составе хиломикронов, а затем в липопротеидах. Из плазмы крови он попадает во все ткани, создавая в них (особенно в печени) депо, поддерживающие его уровень в плазме.

В организме токоферол подвергается биотрансформации, превращаясь в ряд метаболитов, имеющих хиноиновую структуру; некоторые из них обладают витаминной Е-активностью.

Элиминация витамина Е происходит в основном экскрецией с желчью в кишечник: 80% парентерально введенного  $\alpha$ -токоферола выводится с желчью в кишечник за 1 нед, но часть его вновь всасывается, участвуя в enteroгепатической циркуляции. Постепенно образуются парные эфиры с глюкуроновой кислотой, и в моче обнаруживают глюкурониды токоферониевой кислоты и ее  $\gamma$ -лактона.

У недоношенных новорожденных детей, особенно с массой тела при рождении 1,5 кг и меньше, всасывание  $\alpha$ -токоферола происходит очень медленно и недостаточно; при этом в крови возникают значительно меньшие концентрации витамина, чем у доношенных новорожденных. У доношенных всасывание тоже может быть нарушено, если была патология в родах (асфиксия, травмы, инфекционные заболевания и пр.).

**Показания к применению.** С профилактической целью витамин Е назначают:

- недоношенным детям, так как у них истощены и запасы витамина в печени, и всасывание его из кишечника, даже при достаточном содержании в молоке матери;

- доношенным новорожденным, находящимся на искусственном вскармливании, так как в коровьем молоке  $\alpha$ -токоферола мало, а потребность в нем (при таком кормлении) больше;

- детям с нарушенной желчевыделительной функцией печени, так как при этом нарушается всасывание витамина из кишечника;

- детям, получающим препараты железа, так как оно резко увеличивает расходование витамина Е и снижает его уровень в плазме крови;

- доношенным новорожденным, перенесшим в родах гипоксию, травмы, инфекционные заболевания, так как в этих условиях ухудшается всасывание витамина;

- недоношенным детям при оксигенотерапии для профилактики ретинопатий и повреждения легочной ткани (витамин Е способствует сохранению в ней сурфактанта и предотвращает окисление витамина А).

С лечебной целью  $\alpha$ -токоферол применяют в комплексном лечении гемолитической анемии у новорожденных, так как витамин способствует сохранению целостности мембран эритроцитов и активирует метаболизм билирубина в печени. Его назначают для лечения детей со склеремой и склеремой, так как он способствует нормализации жирового обмена в подкожной клетчатке и структуры коллагена в ней (при склереме его применяют вместе с глюкокортикоидами). Витамин Е применяют для лечения гипохромной анемии недоношенных детей, так как она в основном является следствием его недостаточности в организме. Его назначают при этом детям любого возраста (поскольку он стимулирует синтез гема), особенно при введении им препаратов железа.

Витамин Е включают в комплексное лечение рахита, так как он способствует синтезу коллагена и других белков костной ткани, является синергистом терапевтических эффектов витамина D и аскорбиновой кислоты, и в то же время он предотвращает токсическое действие избыточных количеств витамина D на клеточные мембраны, т. е. он — антагонист нежелательных эффектов этого витамина.

Витамин Е назначают при нарушении развития зубов, при задержке их прорезывания.

Он отчетливо способствует ликвидации гипотрофий у детей, так как улучшаются и синтез дыхательных ферментов тканей (содержащих гем), и синтез структурных и ферментных белков. Он улучшает процессы пищеварения в желудочно-кишечном тракте, синтетические процессы в печени, ее детоксицирующую функцию. Витамин Е стимулирует синтез специфических антител и факторов неспецифической защиты от инфекции. Поэтому его применяют при лечении инфекционных заболеваний, особенно хронических. Витамин Е применяют для лечения дистрофии миокарда, так как он стимулирует синтез сократительных белков; при наличии воспалительных очагов в миокарде способствует их ликвидации и усиливает эффективность нестероидных противовоспалительных средств. Препараты назначают для лечения флебитов и эндартеритов, так как, сохраняя целостность мембран клеток эндотелия сосудов, он уменьшает опасность тромбообразования. Его применяют для лечения миопатий, связанных с гиповитаминозом (при наличии у детей хронического нарушения отделения желчи из-за холестаза). Витамин Е назначают при некоторых видах бесплодия, так как он стимулирует синтез гонадотропинов. Применяют при патологии беременности, так как он способствует нормальному развитию, структуре и функции плаценты, секретию хорионического гонадотропина.

При лечении анемий у детей, особенно недоношенных, следует контролировать склонность их эритроцитов к гемолизу, вызываемому 0,12% раствором перекиси водорода. При недостаточности витамина Е в организме 70...90% эритроцитов в пробе быстро разрушаются. При нормализации уровня витамина Е в крови (а следовательно, и в тканях) процент гемолизированных эритроцитов снижается до 15...20 и менее.

**Нежелательные эффекты.** Осложнения при гипervитаминозе связаны с чрезмерным ингибированием свободнорадикальных реакций, необходимых для завершения фагоцитоза (переваривания захваченных микроорганизмов) в полиморфно-ядерных нейтрофилах и других фагоцитах.

Обнаружено, что при возникновении избыточных концентраций токоферола в сыворотке (больше 10...30 мг/л) у недоношенных новорожденных с массой тела при рождении меньше 1500 г достоверно возрастает частота сепсиса и некротизирующего энтероколита. Это оценивают как следствие угнетения и без того недостаточно осуществляемого у таких детей фагоцитоза. У детей с меньшей степенью недоношенности такого осложнения не обнаруживают, но и у них нужна осторожность в дозировании препарата, не допускающая развития гипervитаминоза.

Опасно назначать витамин Е детям с эндотоксическим шоком, так как обнаружено потенцирование им биохимических нарушений в печени, вызываемых эндотоксином кишечной палочки. Длительный прием высоких доз витамина Е может вызвать подавление активности

витамина К, появление геморагий в желудочно-кишечном тракте, нарушение заживления ран и гепатомегалию. Есть наблюдение о том, что *in vitro* гемолиз эритроцитов у недоношенных детей с заболеваниями почек и сердечно-сосудистой системы усиливается под влиянием витамина Е. Этот эффект не зависит от скорости свободнорадикальных реакций.

**Взаимодействие.** Витамин Е хорошо сочетать с противовоспалительными средствами (стероидными и нестероидными), так как, ограничивая свободнорадикальные реакции, он сохраняет целостность клеточных мембран, ограничивает очаг воспаления. Его сочетают с витамином D. Одновременное назначение с сердечными гликозидами способствует развитию кардиотонического эффекта и несколько защищает от их токсического действия.

Его следует назначать при лечении детей препаратами железа, витаминов D и А (он снижает токсичность витамина А и способствует повышению его эффективности).

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Токоферола ацетат выпускают во флаконах, содержащих 5%, 10%, 30% раствор в масле по 10, 20, 25 и 50 мл. В 1 капле этих растворов содержится соответственно 1, 2 и 6 мг витамина; в капсулах, содержащих 0,1 или 0,2 мл 50% раствора в масле (т. е. 0,05 и 0,1 г витамина); в ампулах, содержащих 1 мл 5%, 10% и 30% раствора в масле (т. е. по 50, 100 и 300 мг витамина соответственно). Все препараты следует хранить в защищенном от света месте.

Раствор из флакона, а также капсулы принимают внутрь; ампулированный раствор — вводят внутримышечно (после предварительного нагревания до температуры тела).

Обычно токоферола ацетат назначают в физиологических дозах, соответствующих суточной потребности ребенка (см. табл. 8), грудным детям по 5...10 мг в сутки, старшим детям по 10...15 мг в сутки. В таких дозах препарат можно назначать на протяжении 1...2 мес, иногда и дольше. После перерыва в 3...6 мес лечение можно повторить.

Иногда токоферола ацетат назначают внутримышечно в более высоких терапевтических дозах, но на короткий период времени — 5...7 дней. Так, при лечении склеремы и склеремы его вводят по 30...100 мг в сутки в течение 5 дней; при гемолитической анемии новорожденных (в том числе и у недоношенных) детей — по 10...15 мг/кг в сутки в течение недели. Затем переходят на прием физиологических доз.

**Витамин К** (см. гл. 13).

## ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ

**Аскорбиновая кислота (витамин С).** Содержится во многих растительных продуктах. Особенно ее много в черной смородине, плодах шиповника, крыжовнике, в цитрусовых (лимонах, апельсинах, мандаринах, грейпфрутах), цветной капусте, петрушке, перце и пр.

**Фармакодинамика.** Аскорбиновая кислота вместе с образующейся из нее дегидроаскорбиновой кислотой образует окислительно-восстановительную систему, поддерживающую процессы восстановления (транспорт водорода), необходимые для многих биохимических реакций, включая синтез разнообразных веществ, особенно белков.

Ускоряя образование оксалина из лизина, оксипролина из его предшественников, аскорбиновая кислота активирует синтез фибробластами коллагена, являющегося компонентом межклеточного цемента, белкового матрикса хрящей и костей, дентина зубов и пр. При ее участии происходит утилизация тирозина и синтез катехоламинов, зтим она поддерживает нормальную функцию нервной ткани. Она необходима для всасывания железа из желудочно-кишечного тракта, для включения его в гем; для образования и сохранения восстановленной формы фолиевой кислоты — тетрагидрофолиевой кислоты, участвующей в синтезе нуклеиновых кислот и белка. Аскорбиновая кислота участвует в осуществлении углеводного обмена, улучшая использование глюкозы и пировиноградной кислоты в цикле трикарбоновых кислот.

Она активирует синтез антител (особенно Ig, A, M), СЗ-компонента комплемента, интерферона, способствует фагоцитозу, усиливает процессы миграции и хемотаксиса полиморфно-ядерных лейкоцитов, восстанавливает их функцию, подавленную во время вирусных заболеваний (когда уровень аскорбиновой кислоты в нейтрофилах резко падает). Она модулирует образование простагландинов, ингибирует чрезмерные свободнорадикальные реакции, способствует синтезу кортикостероидов, инактивации гистамина. В итоге, она способна активизировать неспецифическую защиту организма от инфекции и ингибировать воспалительные и аллергические процессы. Она стимулирует активность дыхательных ферментов печени, что способствует и синтетической (нормализуется содержание белков в плазме крови), и детоксигирующей (ускоряются биотрансформация многих лекарств и метаболизм эндогенных веществ) ее функции. В частности, ускоряются метаболизм холестерина, утилизация каринтина и др.

**Фармакокинетика.** Всасывание аскорбиновой кислоты (естественной или синтетической) происходит в тонком отделе кишечника активно (с затратой энергии), этому способствует нормальное (но не избыточное) содержание глюкозы в пище. С увеличением приема до 200 мг всасывание возрастает, достигая 70% принятого количества; при дальнейшем увеличении дозы всасывание уменьшается до 50 и даже 20%. Патология желудочно-кишечного тракта (пептическая язва, запоры, понос, глистная инвазия, лямблиоз), а также недостаточность аскорбиновой кислоты в организме нарушают усвоение ее из кишечника.

Максимальная концентрация аскорбиновой кислоты после приема внутрь в плазме крови возникает через 4 ч. Из плазмы она

легко проникает прежде всего в лейкоциты, тромбоциты, а затем во все ткани. Избирательно накапливается витамин С в задней доле гипофиза, надпочечниках, а также (в убывающей последовательности) в глазном зпителлии, печени, головном мозге, селезенке, поджелудочной железе, почках, сердечной мышце, легких, скелетных мышцах, тестикулах, щитовидной железе. У детей до 11 лет ее содержание в тканях обычно больше, чем у взрослых. Особенно ее много в тканях новорожденных детей.

Элиминация аскорбиновой кислоты осуществляется путем биотрансформации, преимущественно в печени, в дезоксаскорбиновую и дикетогулоновую кислоты. Дегидроаскорбиновая кислота превращается в шавелевоуксусную кислоту. Все названные метаболиты выводятся с мочой. Частично и сама аскорбиновая кислота в неизменном виде выводится почками, снижая рН мочи. При приеме высоких доз аскорбиновой кислоты, когда ее уровень в плазме крови превышает 1,4 мг/дл, выведение самой кислоты, а также шавелевоуксусной кислоты с мочой резко возрастает. У больных с нарушенной выделительной функцией почек (особенно у тех, кто находится на гемодиализе) прием аскорбиновой кислоты в суточной дозе выше 0,1 г в течение нескольких дней приводит к резкому увеличению уровня шавелевой кислоты в моче и в сыровотке крови. Интенсивное выведение аскорбиновой кислоты с мочой может некоторое время продолжаться и после прекращения приема высоких доз, что способствует развитию последующего гиповитаминоза. Частично аскорбиновая кислота выводится с молоком.

Курение и употребление этилового спирта ускоряют превращение аскорбиновой кислоты в неактивные метаболиты, резко снижая ее запасы в организме. У кормящих женщин при этом выведение аскорбиновой кислоты с молоком снижается до ничтожных количеств.

**Показания к применению.** С профилактической целью ее назначают:

- беременным женщинам, поскольку в этот период резко возрастает расходование витамина из-за интенсификации синтетических процессов как в организме самой женщины, так и ее плода; при этом содержание аскорбиновой кислоты в лейкоцитах женщины достоверно падает. Следует учесть, что развивающийся мозг плода потребляет большие количества витамина, поэтому его недостаток в организме женщины может нарушить нормальное развитие ЦНС плода;

- кормящим женщинам, так как аскорбиновая кислота выводится с молоком; это может стать причиной недостаточности витамина для женщины и ребенка, находящегося на грудном вскармливании, особенно зимой и весной, когда в пище меньше фруктов и овощей;

- детям грудного возраста, находящимся на искусственном вскармливании, так как они получают прокипяченное молоко, содержание аскорбиновой кислоты в котором резко снижено;

— детям, переносящим вирусную или бактериальную инфекцию, не дожидаясь появления признаков гиповитаминоза, так как в назваивой ситуации резко возрастает расходование витамина в организме;

— детям с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (см. выше), когда нарушено всасывание витамина;

— детям, активно занимающимся спортом, подросткам в период полового созревания, когда повышена потребность в витамине;

— детям, страдающим сахарным диабетом, у которых из-за повышенного расходования витамина снижено его содержание в клетках крови, в частности в тромбоцитах, что способствует их агрегации и нарушению микроциркуляции.

С лечебной целью аскорбиновую кислоту применяют:

— при оказании помощи детям с явлениями гипоксии, метаболического или дыхательного ацидоза, возникшими из-за острых пневмоний, отека легких, острых и хронических нарушений кровообращения, обезвоживания, шока и пр.; аскорбиновая кислота ускоряет сгорание молочной и пировиноградной кислот, а в результате способствует ликвидации ацидоза;

— при лечении тяжелых инфекционных заболеваний, особенно сопровождающихся геморрагическими явлениями (скарлатина, корь, дифтерия, грипп), аскорбиновую кислоту следует назначать в повышенной дозе;

— при лечении детей с воспалительными процессами и аллергическими реакциями немедленного типа, поскольку она тормозит освобождение, ускоряет деградацию гистамина и угнетает образование простагландин (типа F), медиаторов анафилактики (помимо гистаминагического эффекта, противоаллергическая активность витамина С опосредована его способностью снижать уровень IgE и чувствительность гладкой мускулатуры к спазмогенному действию многих биологически активных веществ — гистамина, ацетилхолина и др.; при длительном применении несколько повышенных доз витамина С у детей урежаются или становятся менее интенсивными приступы астмы);

— при лечении больных с воспалительными поражениями суставов, особенно с ревматоидным артритом, так как она стимулирует синтез коллагена, стабилизирует сульфатированные протеогликаны и тормозит активность лизосомальных ферментов, т. е. способствует нормализации структуры и функции хрящевой ткани, нарушенной при названной патологии;

— вместе с витамином D для профилактики и лечения рахита у детей; она способствует заживлению ран и предупреждает развитие пролежней;

— при лечении гипохромных анемий препаратами железа, так как она способствует его всасыванию и утилизации в процессе гемопоза;

— при лечении психических нарушений, связанных с ее недостатком в организме, ко-

торые характеризуются триадой симптомов: ипохондрией, депрессией и истерией.

Противопоказанием к применению повышенных доз аскорбиновой кислоты являются патологические состояния, характеризующиеся повышенным тромбообразованием, а также сахарный диабет (см. ниже).

**Нежелательные эффекты.** Возникают при приеме повышенных доз детьми без интенсивного ее расходования (т. е. при отсутствии острых инфекционных, гипоксических и прочих состояний, повышающих ее потребление тканями). При этом в организме возрастает образование дегидроаскорбиновой кислоты, которая нарушает транспорт глюкозы в клетки, увеличивая ее уровень в плазме крови и даже приводя к глюкозурии. В повышенных концентрациях эта кислота тормозит освобождение инсулина, а возможно, и его синтез в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы. У детей с соответствующей наследственной предрасположенностью длительный прием высоких доз аскорбиновой кислоты может спровоцировать развитие сахарного диабета.

Избыточное образование дегидроаскорбиновой кислоты опасно и потому, что она превращается в щавелевую кислоту, способную при концентрировании в мочевыводящих путях приводить к образованию в них конкрементов, а в сосудистой стенке нарушать ее метаболизм. К тому же гипергликемия (из-за нарушения проникновения глюкозы в ткань) препятствует использованию аскорбиновой кислоты, в частности, сосудистой стенкой, что нарушает коллагеновую структуру ее базальной мембраны и способствует развитию микроангиопатий.

Высокие дозы аскорбиновой кислоты вызывают раздражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, что проявляется в возникновении тошноты, рвоты, поноса. Повышенное выведение с мочой снижает ее pH, что способствует образованию мочевых камней при гиперурикемии, цистинурии и оксалурии, которая, как упоминалось выше, является закономерным следствием передозировки.

Избыточные ее количества нарушают обмен цинка, меди; повышают возбудимость ЦНС, нарушают сон; сенсибилизируют организм по отношению к различным антигенам (поэтому у ребенка могут развиваться крапивница, ангионевротический отек и пр.).

Аскорбиновая кислота как восстановитель может искажать результаты различных лабораторных исследований, например при определении содержания в крови глюкозы, билирубина, активности трансаминаз, лактатдегидрогеназы и пр.

**Взаимодействие.** Аскорбиновая кислота вступает в химическое взаимодействие со многими лекарственными веществами, поэтому ее нельзя вводить в одном шприце с другими лекарствами. Она ускоряет элиминацию из организма многих лекарственных веществ, как подвергающихся биотрансформации в печени, так и выводимых с мочой в неизменном

виде; последнее относится к слабым основаниям. Она активирует многие метаболические процессы в печени, подкисляет мочу, способствует диссоциации слабых оснований и этим тормозит их реабсорбцию. Поэтому многие лекарственные вещества, принимаемые вместе с повышенными дозами аскорбиновой кислоты, тоже должны извлекаться в более высоких дозах, чем обычно.

Вместе с тем, вступая во взаимодействие с сульфатами и ограничивая сульфатирование некоторых лекарственных средств, аскорбиновая кислота может тормозить их элиминацию.

Тетрациклины увеличивают вдвое выведение аскорбиновой кислоты с мочой и снижают (на 80%) ее содержание в нейтрофилах. Резко увеличивает выведение с мочой аскорбиновой кислоты ацетилсалициловая кислота, снижая уровень витамина в плазме крови и его захват лейкоцитами и тромбоцитами, что нарушает их функции. Поэтому прием названных препаратов должен сопровождаться назначением повышенных количеств аскорбиновой кислоты.

Глюкокортикоиды и ряд нестероидных противовоспалительных средств тормозят синтез коллагена; стероиды к тому же тормозят фагоцитарную активность нейтрофилов. Аскорбиновая кислота может устранить или предупредить эти нежелательные эффекты. Поэтому прием аскорбиновой кислоты при назначении (особенно длительном) и нестероидных противовоспалительных средств, и глюкокортикоидов весьма желателен.

Аскорбиновую кислоту назначают для повышения активности норадреналина, что очень важно при нитеисивной терапии острых гипотензий.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Аскорбиновую кислоту выпускают в виде таблеток по 0,025, 0,05 и 0,1 г, в ампулах по 1 и 2 мл 5% раствора. В качестве ее препаратов применяют также сироп и витаминизированный сироп из плодов шиповника, которые содержат в 1 мл 4 и 30 мг витамина соответственно.

Сироп назначают по 1 чайной, десертной или столовой (в зависимости от возраста) ложке 2—3 раза в день, витаминизированный сироп — по 1/2 чайной ложки 1—3 раза в день, таблетки — 1—3 раза в день.

Повышенные дозы — по 1 г в день — применяют при тяжелых острых инфекционных заболеваниях (корь, скарлатина, дифтерия, токсический грипп); по 0,5 г в день назначают при лечении тяжелых форм ревматоидного артрита. Эти высокие дозы витамина можно назначать либо до ликвидации острых явлений инфекционного заболевания, либо курсами по 2...3 нед. Длительный прием таких высоких доз опасен, так как может привести к гипервитаминозу.

**Витамин Р** — группа флавоноидов, содержащихся в плодах шиповника, цитрусовых (лимонов и др.), черной смородине, рябине, черноплодной рябине. Естественными флавоноидами

являются рутины и кверцетины; витамирами являются венорутон и троксезавин.

**Фармакодинамика.** Витамин Р увеличивает депонирование аскорбиновой кислоты в тканях и ограничивает ее элиминацию, кроме того, понижает проницаемость сосудистой стенки, снижает ее резистентность, оказывает небольшое желчегонное действие.

**Фармакокинетика.** Естественные флавоноиды из желудочно-кишечного тракта всасываются умеренно, витамиры всасываются гораздо лучше. В организме флавоноиды подвергаются биотрансформации. Так, рутин превращается в гомованнillinовую, оксифенилуксусную и диоксифенилуксусную кислоты, выводимые с мочой.

**Показания к применению.** Названные препараты вместе с аскорбиновой кислотой используют для ликвидации повышенной проницаемости сосудов, особенно при наличии геморрагий. Основное значение в педиатрии этот витамин имеет при лечении детей со скарлатиной, корью, дифтерией, токсическим гриппом. Кроме того, препараты витамина Р, особенно венорутон и троксезавин, применяют при нитеисивной трансфузии жидкой части плазмы, приводящей к отекам нижних конечностей и пр. Эти же препараты тормозят экссудативное воспаление сосудистой стенки и этим препятствуют развитию тромбофлебитов. Иногда рутин применяют в качестве желчегонного и легкого антигипертензивного средства.

**Взаимодействие.** Обычно витамин Р назначают вместе с аскорбиновой кислотой.

**Осложнений** при применении рутина пока не обнаружено.

**Формы выпуска, дозы, режим применения.**

Рутин выпускают в таблетках по 0,02 г и назначают внутрь 2—3 раза в день, аскорутин — в таблетках, содержащих рутин и аскорбиновую кислоту по 0,05, а также 0,2 г глюкозы. Его назначают по 1/2—1 таблетке 2—3 раза в день. Венорутон выпускают в капсулах по 0,3 г или в ампулах, содержащих 5 мл 10% раствора. Капсулы принимают внутрь во время еды, сначала по 1 капсуле 2 раза в день, а затем для поддерживающей терапии по 1 капсуле в день. Курс — 2...4 нед.

Ампулированный раствор вводят для получения экстренного эффекта внутривенно, через день, подросткам по 5 мл, затем переходят на прием капсул.

**Витамины группы В. Тиамин (витамин В<sub>1</sub>).** Содержится в дрожжах, хлебе грубого помола, оболочках овса, гречихи. Важным источником тиамина для человеческого организма является микрофлора кишечника.

**Фармакодинамика.** Тиамин в виде дифосфата входит в состав кокарбоксилазы — кофактора дегидрогеназы пировиноградной и  $\alpha$ -кетоглутаровой кислот, а также транскетолазы. Поэтому он участвует в регуляции углеводного обмена, способствует утилизации глюкозы, сгоранию пировиноградной, в связи с этим и молочной, кислот, кетонных тел, ликвидируя метаболического ацидоза. Он является

синергистом инсулина. Транскетолаза — ключевой фермент пентозного цикла, необходима для образования никотинамидных нуклеотидов, жирных кислот, ацетилхолина, нуклеиновых кислот, белка и пр.

Дифосфаты тиамин в мозговой ткани необходимы для нормальной активности  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, ацетилхолина и особенно серотонина. При недостаточности тиамин поэтому нарушается функция ЦНС, особенно память.

При тяжелой недостаточности тиамин  $\alpha$ -кетоглутаровая кислота превращается в  $\gamma$ -оксикетоглутаровую — ее метаболит, оказывающий кардиотоксическое действие и выводимый с молоком женщины. У ребенка, получающего такое молоко, происходит резкое нарушение деятельности сердца, оканчивающееся и смертельным исходом.

**Фармакокинетика.** Тиамин активно всасывается в тонком отделе кишечника, за сутки усваивается обычно 2...5 мг, максимум — 8...15 мг. Поэтому прием больших его количеств внутрь нецелесообразен.

Нарушения структуры и функции слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта при воспалительных процессах, язвенной болезни, гипацидных гастритах, ухудшении гемодинамики уменьшают всасывание тиамин. Оно страдает также у детей с хроническим нефритом, при хронических инфекциях и пр. Внутреннее введение также не улучшает усвоение повышенных количеств тиамин, так как значительная его часть выводится с мочой в неизменном виде.

Из плазмы крови он легко попадает во многие ткани, создавая в них небольшое депо, в частности в мозге, сердце, почках, надпочечниках. В тканях, особенно в печени, он превращается в активные метаболиты — моно-, ди- и трифосфаты. Дифосфат тиамин входит в состав кокарбоксилазы и некоторых других кофакторов. Образование дифосфата требует достаточного снабжения тканей кислородом.

Элиминация тиамин осуществляется путем деградации в тканях, тоже преимущественно в печени, обычно 1 мг в сутки. Это количество и необходимо ежедневно пополнять. Прием больших количеств тиамин сначала приводит к его отложению в тканях, а избыток выводится с мочой в виде пириимидина (и еще 9 метаболитов витамин) либо в виде неизмененного тиамин;  $t_{1/2}$  тиамин составляет 9...18 дней.

Кокарбоксилазу вводят внутривенно, при этом она быстро проникает во все ткани, включается в ферменты и воздействует на обменные процессы. Поэтому ее назначают при острых ситуациях, а тиамин — в менее срочных случаях.

**Показания к применению.** Кокарбоксилазу применяют при лечении аритмий сердечной деятельности, связанных с недостаточностью эфиров тиамин в миокарде; при метаболическом ацидозе, в том числе при кетоацидозе у детей с сахарным диабетом.

Тиамин используют для стимуляции бел-

кового обмена, в частности для активации синтеза ферментных и сократительных белков желудочно-кишечного тракта. Его прием сопровождается улучшением секреции соляной кислоты в желудке, увеличением активности трипсина, амилазы, липазы в кишечнике, нормализацией перистальтики, исчезновением атонии желудка и кишечника. Тиамин назначают при лечении гипотрофий у детей, так как он активизирует анаболические процессы. Если ребенок грудной и явных причин гипотрофии не обнаружено, следует проверить содержание тиамин в молоке матери; нередко оно бывает резко снижено. Тиамин широко применяют при лечении детей с язвенной болезнью, так как у них обычно отмечают недостаточность тиамин, при которой репаративные процессы снижены. Применяют его при полиневритах, также связанных с его недостаточностью.

Витамеры тиамин — фосфотамин и бенфотамин: первый лучше депонируется в тканях, быстрее превращается в кокарбоксилазу и менее токсичен, чем тиамин; второй лучше всасывается из желудочно-кишечного тракта.

**Нежелательные эффекты.** Прием тиамин может сопровождаться возникновением аллергических реакций, вплоть до анафилактического шока. Избыточные дозы тиамин могут нарушить активность ферментов печени. Быстрое внутривенное введение тиамин сопровождается падением артериального давления, нарушением сокращений скелетных, в том числе дыхательных, мышц, угнетением ЦНС, дыхания. Эти явления возникают из-за способности высоких доз тиамин давать гагглиоблокирующий и миорелаксанта́ный эффекты. Устранить их очень трудно, некоторый результат может быть достигнут после введения прозерина и препаратов кальция.

**Взаимодействие.** В одном шприце с другими препаратами тиамин вводить нельзя, так как он либо образует с ними комплексные соединения и нарушает этим их активность (например, с пенициллином, стрептомицином), либо разрушается сам (с никотиновой кислотой).

В порошках его применяют вместе с другими витаминами группы В. Его не следует одновременно назначать вместе с пиридоксимом (витамином  $B_6$ ), так как последний нарушает его превращение в дифосфаты, а также с цианкобаламином (витамином  $B_{12}$ ), так как он усиливает его алергизирующие свойства.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Тиамин хлорид выпускают в порошках и таблетках по 0,002 г, назначаемых внутрь после еды, а также в виде ампул, содержащих по 1 мл 2,5% раствора, выводимого внутримышечно. Тиамин бромид выпускают в ампулах, содержащих 1 мл 3% раствора, вводят его внутримышечно.

Лечебные дозы тиамин хлорида для детей: до 1 года — 0,002...0,005 г на прием; 1...3 года — 0,005...0,008 г; 3...8 лет по 0,01 г; 8...16 лет — по 0,015 г 2—3 раза в сутки. Дозы тиамин бромид несколько больше, так

как он имеет большую молекулярную массу: 1 мг тиамин хлорида соответствует 1,29 мг тиамин бромид. Курс лечения зависит от показаний, в среднем — 30...40 дней.

Кокарбоксилазу выпускают в ампулах, содержащих 0,05 г порошка, придают ампулы с 2 мл растворителя; раствор готовят перед употреблением и вводят его внутримышечно. Курс — 2...3 нед, но можно ограничиться и однократным введением.

**Рибофлавин (витамин В<sub>2</sub>)** содержится во многих пищевых продуктах: мясе, молоке, яичных белках, рыбе, а также в дрожжах, хлебе. Кроме того, он синтезируется микрофлорой кишечника. Получен синтетически.

**Фармакодинамика.** Рибофлавин входит в состав двух коферментов: флавинмоноксидогидрата (ФМН) и флавинадениндинуклеотида (ФАДН), являющихся компонентами многочисленных ферментов, участвующих в транспорте водорода, т. е. в дыхании тканей, в синтетических процессах, в том числе в синтезе белков (как структурных, так и ферментных), например эритропозитина, глобина и многих других. Рибофлавин необходим для нормальной жизнедеятельности кишечной палочки, препятствующей развитию дисбактериоза. Рибофлавин необходим для активности МАО — фермента, разрушающего моноамины как в ЦНС, так и в периферических тканях; для активности гидроксизаза фенилаланина. Поэтому при недостаточности рибофлавина снижается толерантность к фенилаланину, так как нарушается его утилизация.

Некоторые психотропные средства (аминазин, имизин, амитриптилин и пр.) структурно похожи на рибофлавин и нарушают его включение во ФМН и ФАДН, увеличивают его выведение с мочой, приводя к развитию его недостаточности.

Ранними признаками недостаточности рибофлавина в организме являются нарушения функции ЦНС: ипохондрия, депрессия, истерия, гипоманиакальные состояния. Лишь затем возникают хейлоз, стоматит, глоссит, чешуйчатое шелушение кожи (лица, век), появляются трещины за ушами, развивается дисфункция капилляров (расширение, нарушение кровотока), помутнение хрусталика, роговицы, ее васкуляризация; ухудшение секреции желудочного сока, снижение активности ферментов кишечника, приводящие к спру-подобной патологии (неоформленный, обильный стул с гнилостным запахом, с остатками непереваренной пищи, обильным нейтральным жиром, жирных кислот, мышечных волокон) и пр.

**Фармакокинетика.** Химически чистый рибофлавин и его нуклеотиды быстро всасываются из кишечника. Процесс этот — активный, происходит с затратой энергии. Поэтому различные воспалительные процессы в кишечнике, нарушения кровообращения, как локальные, так и генерализованные, уменьшают усвоение витамина. Рибофлавин, содержащийся в пище, должен быть освобожден из тканей в процессе их переваривания. Поэтому различные нарушения функции желудочно-кишечного тракта

(ахилия, хронический гастрит, энтерит и пр.) ухудшают усвоение витамина из кишечника. У детей раннего возраста всасывание рибофлавина происходит медленнее, чем у взрослых. Распределение рибофлавина в организме происходит неравномерно; наибольшие его количества обнаруживают в миокарде, печени, почках, затем в мозге и других тканях. Запасы его очень небольшие.

Рибофлавин в основном выводится с мочой в неизмененном виде. При нормальном содержании витамина в организме за сутки с мочой выводится около 9% введенной дозы витамина, остальное реабсорбируется в канальцах почек. При избыточном введении выведение возрастает, и моча окрашивается в желтый цвет. Элиминация рибофлавина повышена при тиреотоксикозе. Очень важно учитывать повышенное расходование и инактивацию рибофлавина в организме ребенка, подвергнувшегося фототерапии (при лечении гипербилирубинемий), когда содержание рибофлавина в организме может снизиться до критических величин.

**Показания к применению.** Профилактически рибофлавин используют во всех случаях ухудшения усвоения из желудочно-кишечного тракта (см. выше), а также при итеивисной его элиминации. Применяют его и в ситуациях, повышающих потребность в нем: острая и хроническая гипоксия (сердечная и дыхательная недостаточность), ожоги, обморожение, недостаточность белкового и избыточное углеводистое питание и пр. Весьма важно его назначение во время и после лечения противомикробными средствами, подавляющими граммотрицательную микрофлору кишечника, являющуюся источником этого и ряда других витаминов для организма. Все дети, подвергнувшиеся фототерапии, нуждаются в повышенных дозах рибофлавина.

С лечебной целью рибофлавин назначают детям для комплексного лечения гипотрофий, анемий (как гипо-, так и гиперхромных), гепатитов (ускоряется процесс нормализации функции печени, в плазме крови билирубин снижается уровень билирубина, азотистых плазмов). Так как он поддерживает процесс фагоцитоза, его используют при лечении острых инфекционных заболеваний, когда увеличивается расходование витамина. Особое значение рибофлавин имеет при лечении дифтерии — он повышает выносливость организма к дифтерийному токсину. Его включают в комплексное лечение острых гипоксий, возникающих при тяжелых пневмониях, сердечной недостаточности, шоке, обезвоживании и пр.

**Нежелательных эффектов** применения рибофлавина пока не отмечено, но превышать рекомендуемые дозы не следует.

**Взаимодействие.** Рибофлавин с успехом сочетают с противомикробными средствами, с антигипоксантами, с анаболическими (стероидными и нестероидными) средствами, с противомикробными средствами, в том числе с зубочистками (лактобактерии и пр.), со стимуляторами фагоцитоза.

Обязательно его назначение детям, получающим аминазин, имизин, амитриптилин.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Рибофлавин выпускают в порошке, таблетках и драже по 0,002 г для профилактических и по 0,005...0,01 г для лечебных целей. Профилактическая доза препарата соответствует суточной потребности ребенка в витамине (см. табл. 8), лечебная — 0,01...0,02 г в сутки. Курс лечения — 0,5...1,5 мес.

Рибофлавин мононуклеотид выпускают в ампулах, содержащих 1 мл 1% раствора. Вводят его внутримышечно (по 0,5...1 мл) 1 раз в день. Сначала инъекции производят 3...5 дней подряд, а затем 2—3 раза в неделю. Курс лечения — в среднем 10...20 дней.

Флавинат-натриевая соль рибофлавинадеонизилифосфата. Выпускают его в виде лиофилизированного порошка в ампулах по 0,002 г. Перед употреблением растворяют в 1 мл изотонического раствора натрия хлорида. Вводят внутримышечно в дозе 0,001...0,002 г 1—2 раза в сутки. Курс лечения зависит от показаний и может продолжаться 5...40 дней. Инъекции иногда болезненны.

**Никотиновая кислота (ниацин, витамин В<sub>3</sub>, или РР)** и ее амид поступают в организм с животными (мясом, молоком, рыбой) и растительными (овощи, фрукты, гречневая крупа) продуктами. Она образуется и в организме из аминокислоты триптофана (при наличии в организме пиридоксина), поэтому к витаминам ее относят условно.

**Фармакодинамика.** Никотинамид входит в состав никотинамидадениндинуклеотида (НАД) и никотинамидадениндинуклеотида фосфата (НАДФ), которые способны присоединять и отдавать водород, т. е. участвовать в дыхании тканей. Эти кофакторы входят в состав огромного числа различных дегидрогеназ, обеспечивающих почти все метаболические процессы в организме человека, в том числе синтетические.

При недостаточности никотиновой кислоты прежде всего нарушается функция ЦНС: ухудшаются память, мышление, возникает гупоумие (деменция). В более тяжелых случаях могут быть психические расстройства: галлюцинации (зрительные, обонятельные и слуховые), двигательное возбуждение, сменяющееся ступором; в еще более тяжелых случаях — эпилептиформные припадки. При гиповитаминозе (вслед за ухудшением памяти и мышления) нарушается функция желудочно-кишечного тракта — угнетается секреция ферментов, страдает переваривание пищи, возникает диарея. При тяжелой форме витаминной недостаточности нарушаются структура и функция кожи («шершавая кожа»), развивается пеллагра.

**Фармакокинетика.** Никотиновая кислота и ее амид хорошо всасываются в желудочно-кишечном тракте. Однако этот процесс активный; он может быть нарушен при ахилии, энтеритах, колитах, язвенной болезни, аскаридозе, лямблиозе. Никотиновая кислота проникает во все ткани. Элиминация никотиновой кислоты осуществляется как путем экскреции

почками в неизменном виде (особенно при введении чрезмерных доз), так и путем предварительной биотрансформации в печени в метилникотинамид, в метилпиридонкарбоксамиды, а также в эфир с глюкуроновой кислотой и комплексное соединение с глицином.

**Показания к применению.** Профилактически ее назначают: при патологии желудочно-кишечного тракта, ухудшающей всасывание витамина (см. выше), при назначении противинфекционных средств, ингибирующих микрофлору кишечника, поставляющую некоторые количества никотиновой кислоты организму; при гипотрофиях, нарушающих синтез апоферментной части эзимов, функционирующих вместе с НАД и НАДФ; при патологии печени, когда нарушено образование НАД и НАДФ; при повышенной потребности организма в витамине (занятия спортом, период интенсивного роста ребенка).

С лечебной целью никотиновую кислоту и ее амид назначают: при лечении детей, находящихся в состоянии гипоксии и ацидоза (шок, коллапс, обморожение, острая сердечная недостаточность и пр.); при лечении гепатитов и холестистов (улучшается анаболическая и экскреторная функция печени); детям с гипотрофией после инфекционных заболеваний и хирургических операций (у них скорее увеличивается масса тела, нормализуется иммунитет).

Ее применяют у детей с врожденной недостаточностью транспорта триптофана через клеточные мембраны (болезнь Хартнупа), когда нарушены его всасывание из кишечника, реабсорбция в почках, проникновение в ткани, в том числе в мозг. В результате возникает недостаток триптофана в организме и нарушается образование из него никотиновой кислоты. Применяют ее и при избыточном питании кукурузой, содержащей повышенные количества лейцина, также нарушающего всасывание триптофана из кишечника.

Никотиновую кислоту (ио не ее амид) применяют также в качестве сосудорасширяющего и спазмолитического средства (при спазмах кишечника, желче- и мочевыводящих путей), а также в качестве антитромботического средства, поскольку она активирует фибринолитическую систему крови и препятствует агрегации тромбоцитов.

**Нежелательные эффекты.** Прием никотиновой кислоты внутрь, а особенно ее внутривенное введение, сопровождается интенсивным расширением сосудов, что может привести к падению артериального давления. Поэтому у ребенка могут возникнуть покраснение кожи лица, шеи, конечностей, головокружение, чувство тяжести в голове. Кроме того, из-за повышенного освобождения гистамина могут появиться кожный зуд, высыпания типа крапивницы. Наиболее вероятно возникновение этих осложнений у больных, страдающих аллергическими заболеваниями. Поэтому им лучше назначать никотинамид, не вызывающий названных осложнений.

Длительный прием высоких доз никотиновой кислоты или ее амиды может нарушить

функцию печени, так как чрезмерно возрастают содержание в ней НАД и НАДФ и активность дегидрогеназ. Для предотвращения этого осложнения необходимо (при длительном применении витамина) одновременно назначать липотропные факторы (метионин, холин, липоевую, фолиевую кислоты или цианокобаламин).

**Взаимодействие.** Никотиновую кислоту применяют вместе с другими спазмолитиками: с папаверином — никверин, с но-шпой — никшпай, с теоброминном — нигосин, с производным теofilлина — ксантинола никотинат (комплами, теоникол). Никотиновую кислоту можно одновременно назначать с фибринолитическими средствами и веществами, угнетающими агрегацию тромбоцитов. Однако необходима осторожность, чтобы не получить чрезмерного антикоагулянтного эффекта.

Снигируют действие никотиновой кислоты с другими анаболическими средствами, с антигипоксантами. Ее не следует, однако, назначать в одном шприце с другими средствами, так как, создавая резко кислую среду в растворе, она может изменить физико-химические свойства многих веществ и их фармакологическую активность.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Никотиновую кислоту выпускают в порошке и таблетках по 0,05 г, а также в ампулах, содержащих 1 мл 0,1% раствора, к которому добавлен натрия гидрокарбонат — 0,7 г на 1 г никотиновой кислоты, поэтому практически в ампуле содержится 0,17% раствор натрия никотината. Таблетки назначают внутрь, лучше после еды, чтобы избежать сосудистых реакций. Если их у больного нет, то можно затем принимать и до еды. Ампульный раствор вводят внутривенно (медленно). Доза препарата для профилактических целей соответствует суточной потребности ребенка в витамине (см. табл. 8). Для лечебных целей дозу увеличивают до 0,005...0,03 г, назначаемых 2—3 раза в день.

Никотинамид выпускают в порошках, таблетках по 0,005, 0,015 и 0,025 г, а также в ампулах, содержащих 1 мл 1% раствора или по 1 и 2 мл 2,5% раствора. Порошки и таблетки принимают внутрь, ампулированные растворы вводят внутривенно, внутримышечно или под кожу. С профилактической целью препарат назначают в дозе 0,005...0,01 г 1—3 раза в день. С лечебной целью дозу увеличивают до 0,01...0,05 г 2—3 раза в день.

Все препараты никотиновой кислоты и ее амида следует хранить в защищенном от света месте.

**Пантотеновая кислота (витамин В<sub>5</sub>).** Источником пантотеновой кислоты для организма человека является мясная и молочная пища, а также микрофлора кишечника.

**Фармакодинамика.** Пантотеновая кислота входит в состав КоА (для этого нужно нормальное содержание пиридоксина в организме), необходимого для транспорта уксусной и некоторых других кислот. Поэтому пантотеновая кислота нужна для нормальной функции

цикла трикарбоновых кислот, поставляющего АТФ тканям, для нормального обмена жирных кислот, фосфолипидов (входящих в состав клеточных мембран), синтеза ацетилхолина (одного из главных медиаторов нервных импульсов), стероидных гормонов (половых желез и коры надпочечников), ацетилглюкозаминов и мукополисахаридов (основных компонентов соединительной ткани), утилизации продуктов дезаминирования аминокислот и пр. Она необходима для усвоения из кишечника ионов калия, глюкозы, витамина Е и пр.

**Фармакокинетика.** Пантотеновая кислота быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, из плазмы крови хорошо проникает во все ткани, создавая в них концентрации от 2 до 45 мкг/г. Наибольшие концентрации витамина обнаружены в печени, надпочечниках, сердце и почках. Биотрансформации не подвергается и выводится в неизменном виде — 70% принятой дозы с мочой, 30% — с фекалиями.

**Показания к применению.** Профилактически пантотеновую кислоту следует назначать грудным детям, так как в первые месяцы жизни ребенок получает с пищей всего половину суточной потребности в витамине. К тому же в раннем возрасте недостаточно функционируют ферментные системы, включающие пантотеновую кислоту в КоА. Поэтому в первые месяцы жизни в плазме крови можно обнаружить повышенное содержание пантотеновой кислоты на фоне низкого уровня КоА в печени.

Профилактически пантотеновую кислоту назначают одновременно с противомикробными средствами, угнетающими микрофлору кишечника; при повышенной потребности в витамине, т.е. при тяжелых инфекционных процессах, повышенных физических нагрузках (спортивные соревнования), охлаждениях, после хирургических вмешательств.

С лечебной целью пантотеновую кислоту назначают детям с гипотрофией, рахитом, когда отмечают низкий уровень витамина в организме. Важно ее применение у больных с ревматическими заболеваниями, сахарным диабетом, когда повышено выведение пантотеновой кислоты из организма; при лечении аллергических заболеваний (она повышает синтез глюкокортикоидов); бронхиальной астмы, скарлатины, лихорадки, дерматитов, экземы и пр.; при атонических запорах, атонии мочевого пузыря (способствует синтезу ацетилхолина); слабости сердечных сокращений (способствует синтезу сократительных белков миокарда).

**Нежелательные эффекты** обычно не возникают, иногда могут быть тошнота, рвота, изжога, но они самостоятельно проходят.

**Взаимодействие.** Пантотеновую кислоту назначают вместе с другими анаболическими, противоспазматическими, противоаллергическими средствами, с сердечными гликозидами (при резистентности к ним больных), с прозрачным и препаратами кальция у больных с атонией кишечника и мочевого пузыря.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Кальция пантотенат выпускают в порошках, таблетках по 0,1 г; в ампулах, содержащих 2 мл 20% раствора. Таблетки и порошки назначают внутрь детям 1...3 лет по 0,05...0,1 г на прием; детям 3...14 лет по 0,1...0,2 г 2 раза в день. Курс лечения зависит от формы заболевания, может длиться до 3...4 мес. Раствор из ампул вводят внутримышечно для получения быстрого эффекта — по 0,3...2 мл (в зависимости от возраста) 2 раза в день.

**Пиридоксин (витамин В<sub>6</sub>)** поступает в организм человека с мясной, молочной пищей и синтезируется микрофлорой кишечника. В материнском молоке содержится достаточное количество витамина для грудного ребенка. В коровьем молоке его недостаточно. Нагревание молока и облучение ультрафиолетовыми лучами снижает в нем уровень витамина и переводит его в неактивный комплекс — ди-сульфид пиридоксала.

**Фармакодинамика.** Пиридоксин в организме (преимущественно в печени) превращается в пиридоксаль-фосфат, который является ко-фактором многих ферментов, участвующих в регуляции белкового и некоторых других видов обмена. Пиридоксин активизирует процессы всасывания аминокислот из кишечника, их проникновение из кровеносного русла в ткани, клетки, реабсорбцию их в почках; процессы персаминирования, дезаминирования, декарбоксилирования аминокислот, в том числе превращение глутаминовой кислоты (стимулирующий фактор в ЦНС) в  $\gamma$ -аминомасляную кислоту (тормозной фактор в ЦНС); синтез аминокислот и белков, в частности сидерофилина, транспортирующего железо в крови; превращение триптофана в никотиновую кислоту и серотонин, ограничение его превращения в кинуренины (факторы, повышающие возбудимость ЦНС); образование КоА в печени; синтез пуринов, пиримидинов и нуклеиновых кислот; синтез гема; синтез дофамина из диоксифенилаланина (ДОФА); функцию тетрагидрофолевой кислоты и пр.

**Фармакокинетика.** Пиридоксин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, проникает во все ткани, в организме подвергается биотрансформации и с мочой выводится в виде пиридоксовой кислоты.

**Показания к применению.** С профилактической целью он показан во всех случаях нарушенного всасывания, использования витамина. О его недостаточности можно судить, определяя активность глутаматоксалацетат-трансаминазы в эритроцитах. При недостаточности витамина активность фермента низка, добавление (в пробирке) пиридоксина повышает ее в 1,7—1,9 раза. При нормальном уровне пиридоксина в организме добавление витамина мало (в 1,2—1,3 раза) изменяет активность фермента.

Для профилактики пиридоксин назначают беременным женщинам с гиповитаминозом, нередко являющимся причиной раннего токсикоза; детям, рожденным такими женщинами, особенно если они не получали дополнитель-

но пиридоксин во время беременности; новорожденным и грудным детям, находящимся на искусственном вскармливании; при лечении детей противомикробными средствами, угнетающими микрофлору кишечника; при заболеваниях кишечника, сопровождающихся нарушением всасывания; при увеличенном содержании белка в пище; при охлаждении, интенсивных физических нагрузках, при некоторых коллагенозах (красная волчанка), при приеме противотуберкулезных средств, производных изониазида, нарушающих использование пиридоксина в организме.

С лечебной целью пиридоксин применяют для лечения железодефицитных и других гипохромных анемий; увеличения сократительной деятельности миокарда, вместе с сердечными гликозидами и даже самостоятельно; для стимуляции синтетической и детоксицирующей активности печени, т. е. при гепатитах, холециститах; лечения рахита у детей, особенно при наличии у них анемий, нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы.

Пиридоксин включают в комплексное лечение эпилепсии, судорог, вызванных приемом фтивазида; судорог, возникающих у детей, находящихся на искусственном вскармливании. В высоких дозах его применяют для устранения фебрильных судорог (по 20 мг 2 раза в неделю), для устранения столбняка у новорожденных (по 100 мг в день). Пиридоксин применяют для ликвидации зависимых от него судорог (по 100 мг внутривенно), экземе, форм бронхиальной астмы (по 50 мг/кг в сутки). С большим успехом (у 96% женщин) его применяют для подавления лактации (внутримышечно 1 раз в день по 0,6 г в течение 5...7 дней).

**Нежелательные эффекты.** При применении пиридоксина возможны аллергические реакции в виде кожного зуда, сыпи. Он увеличивает кислотность желудочного сока, поэтому нужна осторожность при его назначении детям с язвенной болезнью, гиперацидным гастритом; иногда он нарушает функцию печени.

**Взаимодействие.** Его нельзя смешивать в одном шприце с растворами тиамина или цианокобаламина, в порошок с аскорбиновой и никотиновой кислотами, так как возможны физико-химические изменения витаминов. Не рекомендуют одновременно назначать с лево-допа, так как снижается эффект последнего.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Пиридоксин выпускают в таблетках по 0,002, 0,005 и 0,01 г, а также в ампулах, содержащих 1 мл 1% или 5% раствора. Таблетки назначают внутрь 2—3 раза в день. Раствор из ампул вводят внутримышечно, иногда внутривенно. Дозы пиридоксина обычно соответствуют суточной потребности ребенка в витамине (см. табл. 8). При лечении тяжелых анемий, В<sub>6</sub>-зависимых состояний дозы пиридоксина увеличены (см. выше). Курс лечения обычно 1...2 мес, но варьирует в зависимости от показания.

Пиридоксаль-фосфат выпускают в таблетках по 0,01 и 0,02 г. Назначают его внутрь

через 15 мин после еды (по тем же показателям, что и пиридоксин; эффект возникает скорее). Однократная доза для детей — 0,01 или 0,02 г; суточная доза — 0,02...0,06 г.

**Фолиевая кислота (витамин В<sub>9</sub>).** Основным источником ее для человеческого организма является микрофлора кишечника, но она поступает и с пищей, преимущественно растительной (бобы, шпинат, спаржа, салат-латук), а также с яичным желтком, пивными дрожжами, печенью.

**Фармакодинамика.** Фолиевая кислота в организме, преимущественно в печени, подвергается восстановлению до тетрагидрофолиевой кислоты, которая после присоединения формильной группы превращается в фолиниевую кислоту, которая и влияет на различные виды обмена.

Фолиниевая кислота является кофактором ряда ферментов, участвующих в транспорте одноуглеродных остатков (метильной группы, формила, оксиметила, метилен и др.), используемых в процессе синтеза пуриновых и пиримидиновых оснований — главных компонентов нуклеиновых кислот (РНК и ДНК), поэтому их синтез также возрастает и активируются процессы деления клеток. Кроме того, одноуглеродные остатки, переносимые фолиниевой кислотой, идут на синтез некоторых аминокислот, поэтому активируется синтез белков. Фолиниевая кислота способствует соединению белковой и простетической групп гемопротеинов, в частности гемоглобина. Она тормозит ксантиноксидазу и этим способствует сохранению пуриновых оснований и их повторному использованию в организме. Она активирует утилизацию глутаминовой кислоты в процессе внутриклеточного синтеза белков.

В итоге, фолиниевая кислота стимулирует эритро-, лейко- и тромбоцитопоз, пластические и регенераторные процессы во всех органах и тканях.

**Фармакокинетика.** Синтетическая фолиевая кислота, содержащая (помимо обычных ксантиперина и парааминобензойной кислоты) один остаток глутаминовой кислоты, быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Фолиевая же кислота, находящаяся в продуктах питания, содержит не один, а несколько остатков глутаминовой кислоты. До всасывания «лишние» остатки этой кислоты должны быть отщеплены с помощью коэнзимы, продуцируемой слизистой оболочкой кишечника. Активность этого фермента либо резко снижена, либо совсем отсутствует у больных спру, у алкоголиков. В этих ситуациях пищевая фолиевая кислота плохо или совсем не всасывается. Горячая обработка продуктов снижает содержание в них фолиевой кислоты на 50...95%. Лучше она усваивается из печени, яичных желтков и пивных дрожжей, из остальных пищевых продуктов — значительно хуже.

После приема внутрь «физиологической» дозы фолиевой кислоты (1 мкг) она быстро (через 30 мин) попадает в плазму крови и из нее в течение 3 мин 90...95% витамина уходит

в ткани (полагают существование специального транспортного механизма в клеточных мембранах). Распределяется она во всех тканях, но  $\frac{2}{3}$  всего ее количества в организме обнаруживают в печени; существенные количества накапливаются и в ликворе. Элиминация происходит преимущественно почками в неизменном виде; за 3 ч выводится 2% введенной дозы, а в последующие часы — 0,5% в час. Часть принятой фолиевой кислоты подвергается биотрансформации.

После введения высокой дозы фолиевая кислота должне циркулирует в крови, медленнее попадает в ткани, а с мочой выводится за 2 ч 20...30%, а в последующие часы — 5...10% от введенной дозы.

**Показания к применению.** Назначают ее для профилактики и устранения витаминной недостаточности. О дефиците витамина в организме судят по результатам следующей пробы. Через 300 мг/кг (ис более 15 г). В организме он превращается в урокановую, а затем в глутаминовую кислоту. При недостаточности фолиевой кислоты выведение урокановой кислоты увеличено, а глутаминовой — снижено.

Профилактически фолиевую кислоту назначают недоношенным детям, у которых малы запасы витамина, а потребность в нем очень высока. Без дополнительного назначения фолиевой кислоты у этих детей (через 2...3 нед после рождения) развивается витаминная недостаточность.

Также с профилактической целью ее следует назначать детям, получающим дифенин и другие противосудорожные средства, так как они ускоряют элиминацию фолиевой кислоты путем биотрансформации.

Беременным женщинам назначают по 300...400 мкг (0,0003...0,0004 г) фолиевой кислоты в день, поддерживая этим нормальный ее уровень в организме. Ее следует назначать больным спру, а также детям, получающим антибиотик.

С лечебной целью фолиевую кислоту применяют для лечения макроцитарной анемии, являющейся следствием недостатка именно фолиевой кислоты в организме ребенка, беременной и кормящей женщины. Беременным женщинам в этом случае назначают ее 10...15 дней либо по 5 мг 2—3 раза в день через рот, либо (при нарушении всасывания из кишечника) по 15 мг внутримышечно 1 раз в день. Это восстанавливает нормальное содержание витамина и в организме женщины, и в тканях ее плода. Фолиевую кислоту назначают при мегалобластической анемии, возникающей на фоне ее дефицита. Применяют ее и при лечении гипохромных анемий, так как, нормализуя структуру и функцию слизистой оболочки кишечника, она способствует усвоению из него препаратов железа и других противоанемических средств. Ее используют при лечении гипопластических анемий, характеризующихся низким уровнем витамина в плазме крови, макроцитозом и наличием мегалобластических элементов в костном мозге.

Фолиевую кислоту назначают при лейкопениях, агранулоцитозе, так как она стимулирует и лейкопоз, и фагоцитарную активность нейтрофилов. Применяют ее и при некоторых тромбоцитопениях, не связанных с генетической патологией тромбоцитопоза. Как средство, стимулирующее регенераторные процессы, фолиевую кислоту применяют для ускорения заживления язв желудка и двенадцатиперстной кишки, ран, ожогов и пр. Назначают ее и для лечения детей с гипотрофиями.

**Нежелательные эффекты.** При приеме фолиевой кислоты иногда наблюдают диспепсические явления. Очень высокие дозы фолиевой кислоты могут повысить возбудимость ЦНС и даже вызвать судороги. Это является следствием устранения фолиевой кислотой пресинаптического торможения передачи возбуждающих импульсов, т.е. подавления активности ГАМК.

Высокие дозы фолиевой кислоты могут привести к гипертрофии эпителиальных клеток в канальцах почек и нарушить их функцию.

**Взаимодействие.** Фолиевую кислоту применяют вместе с витамином В<sub>12</sub> для лечения мегалобластической анемии; с препаратами железа, пиридоксином, рибофлавином для лечения гипохромных анемий; с препаратами сердечных гликозидов для усиления их эффективности.

Ее нельзя вводить в одном шприце с растворами цианокобаламина, аскорбиновой кислоты, местных анестетиков, так как происходит взаимное разрушение названных веществ. Нельзя применять вместе с минеральными кислотами, щелочными веществами, восстановителями, так как происходит инактивация фолиевой кислоты. При одновременном назначении цитостатиков (циклофосфамид и пр.) снижается эффективность фолиевой кислоты.

**Формы, дозы и режим применения.** Выпускают фолиевую кислоту в порошках и таблетках по 0,001 г, а также в таблетках, содержащих фолиевую (0,0008 г) и аскорбиновую кислоту (0,1 г); фолиевую кислоту (0,0008 г) и цианокобаламин (0,00005 г).

Профилактические дозы фолиевой кислоты соответствуют суточной потребности ребенка в витамине (см. табл. 8). Лечебная доза для детей — 1...5 мг 3 раза в день на протяжении 20...30 дней.

**Цианокобаламин (витамин В<sub>12</sub>).** В качестве препаратов витамина В<sub>12</sub> применяют также оксикобаламин, являющийся активным метаболитом цианокобаламина, и кобамамид — природный кофактор, содержащий цианокобаламин. Оксикобаламин и особенно кобамамид вызывают эффекты скорее, продолжаясь к тому же дольше. Поступает в организм витамин В<sub>12</sub> с мясистой и молочной пищей, синтезируется микрофлорой кишечника.

**Фармакодинамика.** В организме цианокобаламин (преимущественно в печени) превращается в кофактор — кобамамид, входящий в состав многочисленных восстанавливающих ферментов. Особенно важное значение имеет

его вхождение в состав редуктазы, восстанавливающей фолиевую кислоту в тетрагидрофолиевую. Этим витамин В<sub>12</sub> активизирует процессы кроветворения, регенерации тканей. Кроме того, кобамамид необходим для образования дезоксирибозы и синтеза ДНК, а также для завершения созревания эритроцитов. Кобамамид входит в состав восстанавливающих ферментов, сохраняющих активность сульфгидрильных групп в различных белках и ферментах, например в КоА, глутатионе, поддерживая и сохраняя их активность. Этим объясняется сохранение активности эритроцитов, предохранение их от гемолиза (типичного для мегалобластической анемии).

Появились наблюдения, свидетельствующие, что пернициозная анемия развивается в связи с дисбалансом субпопуляций лимфоцитов. Назначение витамина В<sub>12</sub> восстанавливает нормальный уровень лимфоцитов-супрессоров и этим устраняет названную форму анемии.

Кобамамид необходим для превращения метилмалоновой кислоты в янтарную, входящую в состав миелина; для утилизации пропионовой кислоты. При недостаточности цианокобаламина в организме с мочой выводятся повышенные количества метилмалоновой и пропионовой кислот. Кобамамид необходим для образования (из гомоцистеина) метионина — донатора метильных групп, используемых, например, для синтеза холина — липотропного фактора. Кобамамид участвует в процессе переметилирования и пр.

**Фармакокинетика.** Всасывание цианокобаламина происходит по всей длине тонкого отдела кишечника и отчасти в толстом. Процесс может происходить пассивно, но при недостатке витамина включается и активный процесс, преимущественно в подвздошной кишке. Там витамин соединяется со специальным внутренним фактором, образуя комплекс, который не могут использовать микроорганизмы кишечника. Комплекс присоединяется к поверхности тонкой кишки, отдает витамин, соединяющийся с рецептором, который и транспортирует его в клетку. Активность этого рецептора зависит от нормальной структуры и функции слизистой оболочки, поддерживаемой фолиевой кислотой, а также от ионичности в просвете кишечника ионов кальция и щелочной среды.

В крови витамин В<sub>12</sub> связан с транскобаламинами I и II, которые транспортируют его в ткани. Депонирование цианокобаламина происходит преимущественно в печени (в 1 г ее содержится 0,7 мкг витамина), но и в других клетках, в частности в лейкоцитах. При заболеваниях печени депонирование витамина В<sub>12</sub> снижается, возрастают его потери. Из печени он выводится с желчью в кишечник (3...7 мкг ежедневно), из которого снова всасывается. При заболеваниях кишечника, особенно при недостаточности фолиевой кислоты, этот процесс энтерогапатической циркуляции витамина нарушается, что приводит к его потере из организма. В этом случае гиповитаминоз на-

стует скорее, чем при недостатке витамина в пище.

Элиминация витамина  $B_{12}$  преимущественно происходит почками. Ее интенсивность зависит от вводимой дозы препарата. После введения 50 мкг 80...95% начальной дозы задерживается в организме. При введении же больших доз (100...1000 мкг) с мочой за 48 ч выводится 50...98% введенной дозы, так как насыщены белки, связывающие витамин в крови.

**Показания к применению.** С профилактической целью его назначают детям с патологией, препятствующей нормальному всасыванию витамина: после резекции части желудка (когда исчезает внутренний фактор, связывающий цианокобаламин), тонкого отдела кишечника; при дифиллоботриозе, терминальном илеите, дивертикулезе, целиакии, спру, длительных кишечных инфекциях (когда нарушена активность рецептора, связывающего витамин перед всасыванием).

С лечебной целью цианокобаламин прежде всего назначают для лечения мегалобластической анемии Аддисона—Бирмера, являющейся следствием недостаточности именно витамина  $B_{12}$ . Введение цианокобаламина таким больным приводит к восстановлению нормобластического эритропоэза, нормальной продолжительности «жизни» эритроцитов (т.е. к устранению явлений гемолита, желтушности больных), ликвидации неврологических расстройств (результат восстановления синтеза миелина), нарушений секреторной функции желудка. Применяют его и при лечении гипохромных анемий (вместе с препаратами фолиевой кислоты, железа, пиридоксина, аскорбиновой кислоты), для стимуляции процесса кроветворения. Назначают его и при лечении гипопластических анемий, сопровождающихся кровопотерями.

Кроме того, его применяют при лечении гипотрофии недоношенных детей, у которых из-за нарушения белкового обмена недостаточно синтезируются апоферменты, связывающие затем кобаламид, и он скорее теряется из организма. Назначают его и при лечении некоторых форм кетовапидоза у детей раннего возраста, когда нарушена утилизация жирных кислот, в частности пропаноновой, и она выводится с мочой в больших количествах (до 500...1000 мг в сутки). В таких случаях цианокобаламин вводят по 1000 мкг в сутки в течение 5 дней. У ребенка уменьшается выведение пропаноновой кислоты с мочой и улучшается его состояние, к сожалению, временно. Применяют его и у детей любого возраста при гипотрофии, возникшей после перенесенной истощающей болезни; при заболеваниях печени, так как, способствуя образованию холина, он препятствует отложению жира в ее клетках. Назначают его при гипацидных гастритах, так как он способствует секреции желудочного сока; при различных радикулитах, так как он улучшает синтез миелина.

Противопоказан цианокобаламин при повышенной свертываемости крови (тем более при тромботических состояниях), эритропто-

зе, эритремии. Во время лечения витамином  $B_{12}$  необходимо контролировать кровь; при появлении тенденции к лейкоцитозу, к эритроцитозу или при повышении свертываемости крови либо надо уменьшить дозу, либо временно отменить препарат.

**Нежелательные эффекты.** При применении цианокобаламина могут развиваться аллергические реакции, повыситься возбудимость ЦНС, появиться боли в области сердца, тахикардия.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Цианокобаламин выпускают в ампулах, содержащих 1 мл 0,003%, 0,01%, 0,02% или 0,05% раствора. Дозы и режим применения зависят от патологии (табл. 9).

Оксикобаламин выпускают в ампулах, содержащих 1 мл 0,05%, 0,01% и 0,1% раствора. Вводят его внутримышечно или под кожу. Показания и дозы такие же, как у цианокобаламина.

Кобаламид выпускают в таблетках по 0,0005 или 0,001 г (без покрытия). Их назначают детям (предварительно растворив в кипяченой воде или в 5% растворе глюкозы) внутрь, за 30 мин до еды, по 0,0002...0,0005 г 2—5 раз в день, на протяжении 7...30 дней. Выпускают его и в ампулах, содержащих лиофилизированный порошок (по 0,0001, 0,0005 и 0,001 г), сопровождаемых ампулам с водой (2 мл) для раствора. Вводят препарат внутривенно или внутримышечно 1 раз в сутки по 0,0005 г на протяжении 7...10 дней.

Витогепат — препарат из печени животных. Выпускают его в ампулах по 2 мл. В 1 мл содержится 10 мкг цианокобаламина, а также фолиевая кислота и некоторые другие антианемические факторы, имеющиеся в печени.

Вводят его внутримышечно по 1...2 мл в день. На курс — 15—20 инъекций. Повторить курс можно через 1,5...2 мес. При применении препарата возможны аллергические осложнения, болезненность в месте инъекции. При появлении аллергических реакций препарат следует отменить и назначить противоаллергические средства.

Снрпар — гидролизат печени скота. Выпускают его во флаконах по 10 мл. В 1 мл содержится 10 мкг цианокобаламина, а также аминокислоты, пурины, углеводы и другие вещества, образующиеся при гидролизе тканей. Вводят его внутримышечно по 2...3 мл 1 раз в сутки. На курс лечения — 50—60 инъекций. Возможны аллергические реакции, даже анафилактический шок.

**Пангамовая кислота (витамин  $B_{15}$ ).** Содержится в семенах многих растений, пивных дрожжах, бычьей крови.

**Фармакодинамика.** Пангамовая кислота является донатором метильных групп, утилизируемых при синтезе холина, метионина, креатина, адреналина, стероидных гормонов и пр. Увеличивая образование метионина и холина, пангамовая кислота способствует их активности, в частности предупреждению или прекращению отложения жирных кислот и жира в клетках печени. Поэтому ее относят к числу активных липотропных факторов, умень-

Дозы и режим применения витамина  $B_{12}$  при разной патологии у детей

Заболевание	Доза, мкг	Режим применения
Анемия Аддисона — Бирмера	100...200	1 раз в 2 дня
Анемия Аддисона — Бирмера с выраженным фуникулярным миелозом	500	На 1-й неделе ежедневно, а затем 1 раз в 7 дней
Анемия Иммерслунд		
Макроцитарные анемии с поражением ЦНС	100	2 раза в месяц
Поддерживающая терапия в период ремиссии при неосложненной анемии Аддисона — Бирмера и анемии Иммерслунд	200...400	2—4 раза в месяц
То же при анемии Аддисона — Бирмера с неврологическими явлениями	30...100	2—3 раза в неделю
Постгеморрагические анемии	50...100	На курс 8—10 инъекций через день
Гипопластические анемии с выраженными синдромами кровоточивости	30	6—8 инъекций через день
Анемии недоношенных детей; гипотрофии у детей раннего возраста	30	Ежедневно, 25...40 дней
Гепатиты и циррозы печени	15...30	Через день, 5...10 инъекций
Дистрофии у детей		

шающих ожирение печени. Она помогает использованию кислорода тканями, защищая их от гипоксии. Увеличивая содержание креатинфосфата в тканях, способствует их активности, в частности сократительной функции миокарда.

**Фармакокинетика.** Вводят кислоту внутрь, всасывается из желудочно-кишечного тракта хорошо. Пути ее элиминации из организма пока мало изучены.

**Показания к применению.** Применяют пангамовую кислоту при лечении детей с гепатитами, холециститом; у детей со слабостью сердечных сокращений, нередко вместе с сердечными гликозидами, эффективность которых в ее присутствии возрастает; у детей с генерализованной или локальной гипоксией: ишемией миокарда, почек, пневмонией, эмфиземой, сердечной недостаточностью и пр.

Ее назначают для снижения нежелательных эффектов, возникающих при применении кортикостероидов, сульфаниламидных препаратов. Обнаружена ее способность снижать аллергические реакции на пенициллины, в частности на бициллин. Для этой цели ее вводят за 2...3 дня до инъекции бициллина и еще 6...7 дней после нее детям, страдающим ревматизмом и получающим этот антибиотик 2 раза в год с профилактической целью.

**Нежелательных эффектов** обычно не наблюдают, возможно только некоторое повышение артериального давления. Пангамовую кислоту можно сочетать с другими витаминами, сердечными гликозидами, противовоспалительными средствами, сульфаниламидами и пр.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Выпускают кальция пангамат в таблетках по 0,05 г. Принимают их внутрь 3 раза в день. Суточные дозы для детей: 0,05 г (до 3 лет),

0,1 г (3...7 лет), 0,15 г (7...14 лет). Курс лечения — 20...40 дней.

**Холина хлорид.** Содержится в яичных желтках, мясе, твороге; образуется в организме, поэтому его лишь условно относят к витаминам.

**Фармакодинамика.** Холин является источником метильных групп, используемых для синтеза креатина, метионина, адреналина, стероидных гормонов и пр. Он входит в состав фосфолипидов (в частности, лецитина), участвующих в транспорте жирных кислот из печени, предотвращая этим ее ожирение. Он необходим для поддержания нормальной функции почек (при его недостаточности может развиваться «почечная» гипертензия с гипертрофией миокарда), вилочковой железы (при недостаточности холина у молодого организма может произойти преждевременная ее атрофия). Он обладает небольшой холиномиметической активностью и является предшественником ацетилхолина.

**Фармакокинетика.** Всасывается из желудочно-кишечного тракта, но часть принятого через рот холина под влиянием микрофлоры превращается в триметиламин и его оксид. С мочой выводится около 1% принятой дозы.

**Показания к применению.** Назначают его в основном при патологии печени для профилактики и лечения ее ожирения. Конкретно его применяют при гепатитах различного происхождения, при повреждении печени гепатотоксическими ядами (тетрахлорид углерода) и лекарствами (тетрациклины), холециститах, начальной стадии цирроза печени и пр.

Применяют его и при патологии канальцев почек, цистинурии.

**Нежелательные эффекты.** При применении холина, особенно при быстром внутривенном введении, могут развиваться небольшая бради-

кардия, снижение артериального давления, тошнота, рвота. Для устранения можно применить атропии.

**Взаимодействие.** Холина нельзя одновременно назначать с холиномиметическими средствами (карбахолин, прозерин и пр.).

**Формы, дозы и режим применения.** Холина хлорид выпускают в порошке или в ампулах, содержащих 10 мл 20% раствора. Внутрь принимают по 1 чайной ложке 20% раствора 3–5 раз в день. Для внутривенного введения готовят 1% раствор, разводя содержимое ампулы в изотоническом растворе натрия хлорида или глюкозы. Полученный раствор вводят внутривенно капельно, не больше 30 капель в минуту и 200...300 мл за одно введение (2...3 г).

Курс лечения зависит от показаний и может длиться 1...4 нед.

**Метилметионинсульфония хлорид (витамин U).** Содержится во многих овощах, но главным образом в белокочанной капусте. Тоже является донатором метильных групп (метионин усиливает его эффекты), которые в основном утилизируются на метилирование гистамина. В результате снижается его чрезмерное воз-

действие на секреторную функцию желез желудка, кислотность его сока, что способствует заживлению пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Вместе с тем витамин модулирует функцию желез желудка и кишечника, нормализуя ее и при избыточной, и при недостаточной активности. Назначают витамин U внутрь. Фармакокинетика его еще недостаточно изучена.

**Применяют** при лечении детей с язвенной болезнью, хроническим гастритом, холециститом, панкреатитом, дуоденитом, афтозным стоматитом, а также при затяжном течении дизентерии.

**Нежелательных эффектов** обычно не отмечают, хотя у некоторых детей может появиться тошнота и даже рвота. Витамин U можно сочетать с другими препаратами, улучшающими секреторную функцию желудка и регенераторные процессы в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Выпускают витамин U в таблетках по 0,05 г. Назначают их внутрь, после еды, 3–5 раз в день (старшим детям — по 2 таблетки). Курс лечения — 30...40 дней.

## Глава 4. НЕВИТАМИННЫЕ КОФАКТОРЫ

Обсуждаемые в данной группе вещества являются эндогенными метаболитами, участвующими в регуляции разнообразных биохимических процессов. Отчасти они поступают в организм извне, поэтому имеют некоторое сходство с витаминами. Могут быть явления их недостаточности.

**Карнитин хлорид (витамин В<sub>12</sub>, витамин роста).** Карнитин — эндогенное вещество, образующееся (преимущественно в печени) из  $\gamma$ -бутиробетаина, но может поступать в организм и с пищей, преимущественно животного происхождения, в частности с молоком.

**Фармакодинамика.** Карнитин является кофактором нескольких метаболических процессов, направленных на поддержание активности КоА (ключевой фактор, участвующий в регуляции углеводного, липидного и белкового обмена). При дефиците карнитина нарушается утилизация длинноцепочечных жирных кислот, например пальмитиновой, из которой образуются всего 4 (а не 8, как в норме) молекулы ацетил-КоА. При дефиците ацетил-КоА нарушается активность пируваткарбоксилазы в процессе глюконеогенеза, что приводит к гипогликемии (усугубляемой нарушением продукции нейромедиаторов и участвующим использованием глюкозы всеми тканями); снижается образование кетоновых тел, являющихся необходимыми метаболитами, в частности для энергообразования в мозговой ткани; происходит отложение липидов в мышечной ткани (скелетных мышцах, миокарде), что нарушает их сократительную способность; снижается скорость синтеза холина и его эфиров, в частности фосфатидилхолина; нарушается активность митохондрий, окислительное фосфорилирование, образование АТФ, необходимого для деятельности всех клеток и тканей организма.

**Фармакокинетика.** Карнитин, содержащийся в пище или назначенный в форме препарата, хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. В плазме крови взрослых и детей старшего возраста эндогенный карнитин обнаруживают в концентрации ( $50 \pm 15$ ) мкмоль, но у новорожденных, особенно недоношенных, его значительно меньше. Снижается его уровень в крови и у женщин к концу беременности. Однако уровень в плазме крови не всегда отражает содержание карнитина в тканях. Из плазмы крови карнитин хорошо проникает в печень, и после приема через рот его уровень в ней может увеличиться вдвое. В миокард он проникает легко, а в скелетные мышцы — медленнее. Выводится карнитин почками, преимущественно в виде ацильных эфиров; свободный же карнитин реабсорбируется.

**Применение.** Назначают карнитин при увеличении уровня органических кислот в плазме крови («органическая» ацидемия). Эта патология является следствием врожденных или генетических нарушений нормального обмена

органических кислот. У таких больных ацильные метаболиты КоА, например пропионил-КоА, накапливаются в клетках, превращаются в ацильные эфиры карнитина и вместе с ним удаляются из клеток, приводя к внутриклеточному его дефициту. Остаток пропионовой кислоты в печени угнетает окислительное фосфорилирование, нарушая этим ее функцию. Назначение L-карнитина при пропионовой (и других) ацидемии быстро ее ликвидирует, улучшая состояние больного.

Хороший терапевтический эффект получают и у больных с кардиомиопатией, у которых обычно обнаруживают снижение уровня карнитина в плазме крови (у некоторых больных его уровень может быть выше нормы, но это — результат нарушения его выведения почками). Его прием уменьшает толщину стенки левого желудочка, увеличивает результативность его работы, нормализует ЭКГ. Его назначают для предотвращения или устранения токсического миокардита, развивающегося при дифтерии. Он способствует сохранению нормальной деятельности сердца, даже при тяжелых формах данного заболевания. Вероятно, он может улучшить прогноз и при других панкардитах и миокардитах токсического происхождения.

Применяют карнитин при различных миопатиях. После его введения отмечают увеличение силы сокращений, предотвращение дальнейшей дегенерации мышц, улучшение миограмм.

Карнитин назначают детям любого возраста для повышения аппетита, улучшения желудочной секреции. Показанием к его применению является отставание детей в росте. Карнитин показан недоношенным новорожденным, находящимся на полиом парентеральном питании. Введение питательных веществ (в жидкости) в вены исключает первоначальное их прохождение через стенку кишечника и печень. В результате у недоношенных детей обнаруживают избыток липидов в плазме крови, что угнетает скорость всех биохимических процессов. В частности, нарушается освобождение метильных групп из метноина (что тормозит синтез карнитина, холина и его эфиров, например фосфатидилхолина). Его вводят также новорожденным, родившимся с низкой массой тела. Препарат способствует нормализации белкового обмена, восстановлению положительного азотистого баланса, массы тела, нарастанию активизации сосательного рефлекса, возрастанию количества выработанного молока.

Карнитин начинают применять для лечения респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных, так как он способствует синтезу фосфатидилхолина — основного компонента сурфактанта в легких. По экспериментальным данным, его эффективность при названной патологии сопоставима с таковой глюкокортикоидов.

Карнитин следует назначать детям, у которых производят гемодиализ, так как при этом удаляется его свободная форма и накапливаются ацильные эфиры (выделяемые здоровыми почками).

Карнитин оказался эффективным при патологии, сходной с синдромом Рея, с явлениями гипогликемии, гипокетонемии, комой. Такая патология, например, может возникнуть у некоторых детей, получающих вальпроевую кислоту (противознелептическое средство). В организме из нее образуется вальпроат-КоА, накапливающийся в митохондриях, угнетающий в них  $\beta$ -окисление, снижающий уровень карнитина в плазме крови. Назначение карнитина не изменяет ЭЭГ, частоту припадков, но устраняет гипераммониемию, ликвидирует гипогликемию, гипокетонемно и кому. Для выявления склонности ребенка к развитию данного осложнения при приеме вальпроевой кислоты необходимо определять кетогенез во время голодания (у детей, склонных к данному осложнению, уровень кетоновых тел снижается).

Ацетилсалициловая кислота и салицилаты тоже могут образовывать эфиры с КоА и нарушать утилизацию длинноцепочечных жирных кислот. О влиянии карнитина на состояние таких детей пока неизвестно.

У детей с истинным синдромом Рея карнитин неэффективен. Карнитин назначают при нетяжелых формах тиреотоксикоза. Он улучшает состояние больных и способствует увеличению их массы тела.

**Осложнений** при применении карнитина обычно не отмечают, но у некоторых больных могут быть боли в подложечной области.

**Взаимодействие.** Глюкокортикоиды увеличивают уровень карнитина во многих тканях (кроме печени). Чрезмерные дозы холина тормозят синтез и активность карнитина. Карнитин можно сочетать с различными анаболическими средствами.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Хлорид карнитина выпускают в виде 20% раствора во флаконах. Назначают его каплями или чайными ложками. Для удобства применения у новорожденных детей его перед употреблением разводят: 3 мл официального раствора в 200 мл 5% раствора глюкозы; в 1 мл полученного раствора содержится 3 мг карнитина. Недоношенным и новорожденным детям его назначают в виде разбавленного раствора по 10...20 мл (т.е. по 2...4 чайные ложки) 2–3 раза в день за 30 мин до кормления. После периода новорожденности до 1 года его назначают по 10 капель 20% раствора (75 мг); детям 1...6 лет — по 14 капель (0,1 г); детям 6...12 лет — по  $\frac{1}{4}$  чайной ложки (0,25 г) 2–3 раза в день, тоже лучше до еды. Карнитин можно добавлять в кисель, компот, фруктовые соки. Курс лечения зависит от формы заболевания, может продолжаться 2...3 мес.

**Липоевая кислота и липамид.** Липоевая кислота образуется в организме, но может поступать с мясной пищей.

**Фармакодинамика.** Она является кофактором многих процессов, участвующих в углеводном и жировом обмене. Она облегчает превращение молочной кислоты в пируват, утилизацию пируватгидрогеназы и  $\alpha$ -кетоглутаровой кислот, т.е. способствует ликвидации метаболического ацидоза. Липоевая кислота способствует образованию КоА, участвующего в транспорте углеродной и некоторых других, в том числе жирных, кислот. Этим она уменьшает отложение жирных кислот в гепатоцитах и ожирение печени, активирует метаболическую ее функцию и желчеотделение. В плазме крови снижает уровень общих липидов и холестерина. Липоевая кислота активирует и анаболические процессы, способствует увеличению массы тела ребенка.

**Фармакокинетика** практически не изучена.

**Показания к применению.** Применяют липоевую кислоту и ее амид в основном при лечении детей как с острыми, так и с хроническими гепатитами, а также при сахарном диабете. На фоне лечения улучшаются различные показатели функции печени, в частности снижается уровень альдолазы, трансфераз в плазме крови и пр. Показана антиоксидантная активность липоевой кислоты, в частности способность защищать печень от гепатотоксических веществ, поэтому ее назначают и при лечении детей с соответствующими острыми отравлениями. У детей с легкой формой сахарного диабета одна липоевая кислота (на фоне соответствующей диеты) может способствовать нормализации обмена. В более тяжелых случаях ее назначают вместе с инсулином.

Рекомендуют применять ее и профилактически у детей в семьях, члены которых страдают атеросклерозом.

**Нежелательных эффектов** обычно не отмечают, но могут развиваться диспепсические явления, аллергические реакции, повыситься секреция желудочного сока (что нежелательно у детей с гиперацидным гастритом).

Липоевую кислоту можно сочетать с другими анаболическими средствами.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Выпускают липоевую кислоту в порошках, таблетках (для детей) по 0,012 г и (для взрослых) по 0,025 г, а также в ампулах, содержащих 2 мл 0,5% раствора. Порошки и таблетки принимают внутрь после еды 2–3 раза в день. 0,5% раствор вводят внутримышечно 1 раз в день. Однократная доза для детей до 7 лет — 0,012 г, после 7 лет — 0,012...0,025 г.

Липамид выпускают в таблетках по 0,025 г, принимаемых внутрь после еды; дозы такие же, как у липоевой кислоты. Препарат лучше переносится, он вызывает меньше осложнений, но диспепсические явления у отдельных больных все же могут быть.

**Рибоксин (инозин, инозие).** Это — эндогенный метаболит, утилизируемый в процессе синтеза адениловых нуклеотидов, в том числе АТФ. Он активирует процессы синтеза нуклеиновых кислот, регенерацию тканей, особенно миокарда и слизистой оболочки желудочно-

кишечного тракта. Увеличение уровня АТФ в миокарде способствует увеличению силы сокращений сердца, более полному расслаблению миокарда в диастоле. Последнее — результат более полного связывания ионов кальция (саркоплазматической сетью, митохондриями), попавшего в цитоплазму в момент возбуждения клетки. В результате возрастает ударный объем крови. Рибоксин улучшает кровоснабжение тканей, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Названные эффекты особенно проявляются в условиях гипоксии, когда он улучшает кровоснабжение миокарда, увеличивает сокращение сердца и предотвращает избыточный катаболизм АТФ.

**Фармакокинетика** изучена недостаточно, особенно у детей.

**Показания.** Применяют рибоксин в основном при ишемии миокарда. У детей она может быть при генерализованной гипоксии, например при пневмонии, при воспалении миокарда, нарушениях коронарного кровотока (наблюдаемых даже у новорожденных). Применяют его также при лечении детей с гепатитами, с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в качестве средства, способствующего репарации тканей. Рибоксин способен снизить токсичность сердечных гликозидов. Рибоксин можно сочетать с другими анаболическими средствами.

**Осложнений** от применения рибосина обычно не отмечают, но у отдельных людей могут быть зуд, гиперемия кожи. В этих случаях препарат следует отменить.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Выпускается в таблетках по 0,2 г. Назначают внутрь до еды; подросткам, как и взрослым, по 1–2 таблетки 3–4 раза в день. Для детей младшего возраста дозы пока не разработаны. Курс лечения — 1...3 мес.

**Фосфаден (АМФ, аденил)** — аденозинмонофосфат, эндогенный метаболит, предшественник АТФ. В отличие от последнего он проникает в клетки, активирует синтез АТФ, входит в состав ферментов, участвующих в окислительно-восстановительных процессах.

**Фармакокинетика** недостаточно изучена, особенно у детей. Известно, что в организме частично превращается в аденозин.

**Применяют** его для улучшения работы сердца: сила его сокращения возрастает, а частота — уменьшается (последнее — результат активности аденозина, ограничивающего освобождение катехоламинов). Введение фосфадена сопровождается снижением агрегации тромбоцитов (тоже вследствие активности аденозина). Улучшение микроциркуляции способ-

ствует заживлению трофических язв. Фосфаден улучшает и метаболические процессы в печени, поэтому его применяют при ее патологии.

**Осложнений** обычно нет, но при больших дозах возможны тошнота, головокружение, тахикардия, аллергические реакции; при этом либо отменяют препарат, либо уменьшают дозу.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Выпускают в таблетках по 0,025 и 0,05 г и в ампулах, содержащих 1 мл 2% раствора динатриевой соли фосфадена. Таблетки назначают внутрь 3–4 раза в день. Раствор вводят внутримышечно по 1...2 мл 2–3 раза в день. Дозы для детей не разработаны.

**Калия оротат.** Соль оротовой кислоты — эндогенного метаболита, утилизируемого на построение пиримидиновых оснований, входящих в состав нуклеиновых кислот. Улучшает процессы регенерации тканей, заживление язв, стимулирует синтез сократительных белков миокарда, кроветворение и пр.

**Применяют** оротовую кислоту при лечении гипотрофии у грудных детей, в том числе у недоношенных. После ее приема ускоряется прирост массы тела, рост, возрастает аппетит. Назначают ее для улучшения работы сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью: возрастает сила его сокращений, потенцируется эффект других кардиотонических средств.

Назначают детям с нарушенной функцией печени, для уменьшения ее ожирения, улучшения синтетической и детоксицирующей функций. О положительном результате назначения в данном случае судят по снижению активности трансаминаз. Оротовую кислоту с успехом применяют в комплексном лечении лейкопений, гипохромных анемий. После ее введения возрастает число эритроцитов, лейкоцитов в крови.

Назначают оротовую кислоту через рот. Из желудочно-кишечного тракта она всасывается мало — всего 10% введенной дозы.

Оротовую кислоту можно назначать вместе с другими анаболическими, кардиотоническими и антианемическими средствами. **Осложнений** от приема препарата обычно нет, но у некоторых детей все же отмечают диспепсию и кожные аллергические реакции.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Выпускают калия оротат в таблетках по 0,1 г (для детей) и по 0,5 г (для взрослых). Принимают его внутрь либо за 1 ч до еды, либо через 4 ч после нее. Суточная доза для детей — 10...20 мг/кг (иногда — выше) в 2–3 приема. Курс лечения — 3...5 нед.

## Глава 5. ФЕРМЕНТНЫЕ И АНТИФЕРМЕНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

В медицине используют много различных ферментных препаратов, ингибиторов ферментов и кининов по разным показаниям, поэтому большинство из них рассмотрено в соответствующих главах данного справочника:

вание трипсина — к подавлению его активности в воспаленной поджелудочной железе и в некоторых других поврежденных тканях.

*Фармакокинетика.* Вводят эти препараты внутривенно капельно или струйно медленно.

Препарат	Основной эффект <sup>1</sup>	Глава
Трипсин кристаллический	Разжижение вязких секретов в дыхательных путях	14
Химотрипсин кристаллический	Разжижение вязких секретов в дыхательных путях	14
Рибонуклеаза	Деполимеризация РНК гнойной вязкой мокроты	14
Дезоксирибонуклеаза	Деполимеризация ДНК гнойной мокроты	14
Фибринолизин	Растворяет нити фибрина	13
Стрептолизин	Растворяет фибринные тромбы	13
Пепсин	Протеолитический фермент	15
Абомин	Протеолитический фермент	15
Ораза	Протеолитический и амилолитический фермент	15
Солизил	Липолитический фермент	15
Паизинорм	Комплексный ферментный препарат	15
Фестал	» » »	15
Мезим	» » »	15
Пенциллиаза	Разрушает пенициллин	16

### *Ингибиторы протеолитических ферментов и кининов*

Кислота аминокaproнo- вая	Блокатор активатора плазминогена	13
Амбен	» » »	13
Аллопуринол	Ингибитор ксантиноксидазы	8
Пантрипин Ингитрил Контрикал Гордокс	Ингибиторы протеолитических ферментов и системы кининов	55

К этой группе средств относят препараты, полученные из поджелудочной (пантрипин, гордокс), околоушной (контрикал) желез и легких (ингитрил).

*Фармакодинамика.* Действующим началом этих препаратов является полипептид основного характера — апротинин. Он образует неактивные комплексы с протеолитическими ферментами: трипсином, плазмином (в том числе с его комплексом со стрептокиназой), калликреином и другими, а также с кислыми гликопротеидами, мукополисахаридами, включая гепарин.

Блокирование апротинином активности трипсина и плазмина предотвращает или уменьшает активацию ими фактора Хагемайна, а в связи с этим и превращение калликреиногена в калликреин. Активность калликреина тоже подавляется апротинином. Следствием этого и является прекращение (или существенное угнетение) образования кининов: брадикинина — в плазме крови, калидина — в тканях, так как этот процесс инициируется калликреином. Ингибирование плазмина приводит к подавлению фибринолиза; ингиби-

ро (!). После одномоментного введения содержание апротинина в плазме крови сразу достигает максимального уровня, а затем быстро снижается, так как он поступает во внеклеточную жидкость и накапливается в эпителиальных клетках проксимальных канальцев почек, где подвергается биотрансформации. Продукты метаболизма выводятся с мочой, в неизменном виде в моче обнаруживают лишь 1,5% введенной дозы препарата. Для поддержания постоянного уровня апротинина в плазме крови препараты вводят капельно.

Период полувыведения апротинина составляет от 0,7...1 до 7...12 ч в зависимости от качества препарата и функциональной активности почек.

*Показания к применению.* Применяют ингибиторы протеолитических ферментов во всех, преимущественно острых, ситуациях, когда повышена активность протеолитических ферментов в плазме крови или в тканях, когда образуется чрезмерное количество кининов (относимых к числу медиаторов воспаления). Они вызывают расширение сосудов, снижение артериального давления (коллапс, шок), по-

<sup>1</sup> Основной эффект, используемый педнатрами общего профиля.

вышение проницаемости стенки сосудов для жидкой части плазмы крови, увеличение транссудации и экссудации, сгущение крови; последнее способствует тромбообразованию.

Конкретно названные препараты показаны при остром панкреатите, когда они подавляют активность трипсина (активированного, воспалением), стимулирующего переход калликреиногена в калликреин, который, в свою очередь, приводит к чрезмерному образованию кининов и к возникновению шока. Введение названных препаратов быстро ликвидирует чрезмерную активность ферментов и восстанавливает артериальное давление.

Применяют эти препараты и при обострении хронического панкреатита. Их назначают также детям с септическим шоком для ограничения образования кининов и улучшения функционального состояния ангиорецепторов (для медиаторов нервных импульсов и гуморальных факторов). Антиферментные препараты включают в комплексную терапию при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, для подавления чрезмерной активности фибринолитической системы. Важным показанием к применению указанных средств является тяжелое воспаление легких, особенно с деструкцией их тканей (стафилококковый процесс), когда протеолиз (вероятно, лизосомального происхождения) чрезмерно повышает, а активность анитрипсина и других ингибиторов протеолитических ферментов снижена. Для дыхательных путей это имеет еще и дополнительное значение, так как протеолитические ферменты повышают чувствительность их рецепторов к спазмогенным веществам: гистамину, тромбосану и пр.

Названные препараты начали использовать для защиты почки, перенесшей ишемию; они способствуют сохранению ее структуры, энергетического обмена и функции.

Применяют их иногда и местно — внутрь сустава, при чрезмерно выраженных деструктивных изменениях в его тканях. Подавляя протеолитические ферменты (коллагеназу, эластазу), эти препараты ингибируют даль-

нейшее развитие патологического процесса и улучшают состояние больного.

**Нежелательные эффекты.** Поскольку эти препараты — полипептиды, то их повторные введения могут вызвать аллергические реакции преимущественно немедленного типа (снижение артериального давления, спазм бронхов, нарушение мозгового кровообращения и пр.). Особенно легко возникают эти реакции у детей, страдающих аллергическими заболеваниями.

**Взаимодействие.** Ингибиторы протеолиза нередко сочетают с глюкокортикоидами, которые также подавляют воспаление, освобождение лизосомальных ферментов, способствуют повышению артериального давления и снижению проницаемости сосудов.

**Форма выпуска, дозы и режим применения.** В педиатрии преимущественно применяют контрикал.

Его выпускают в сухом виде во флаконах, содержащих 10, 30 и 50 тыс. антитрипсинных (Атр) ЕД. К препарату добавляют флакон с растворителем — изотоническим раствором натрия хлорида. Дозы контрикала зависят от качества и тяжести патологии. При тяжелых состояниях (острый панкреатит, септический шок) суточная доза его для детей до 3 лет — 1000 Атр ЕД/кг, разделенная на 2—3 введения; детям 3...12 лет — однократную дозу — 10 тыс Атр ЕД вводят 2—3 раза в сутки; детям старше 12 лет вводят 2—3 раза в сутки до 20 тыс Атр ЕД.

При стафилококковых пневмониях его вводят в меньшей дозе — 250...300 Атр ЕД/кг 2 раза в сутки первые 5...6 дней, а затем — по необходимости. Есть рекомендации при стафилококковой пневмонии контрикал вводить 2—3 курсами по 6...10 дней с перерывом в 3...4 дня.

Перед употреблением необходимую дозу препарата растворяют в 300...500 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят капельно внутривенно. Скорость вливания подбирают индивидуально, но не больше 40 капель в минуту. Можно вводить препарат и струйно (медленно).

**Препараты цинка. Фармакодинамика.** Цинк необходим для активности более 90 различных ферментов в организме человека, активируя ферменты, осуществляющие синтез ДНК, ДНК-зависимой РНК-полимеразы. Поэтому он стимулирует синтез нуклеиновых кислот, белков, регенерацию тканей, рост, способствует увеличению массы тела. К тому же он необходим для функционирования инсулина, гормонов половых желез (особенно тестостерона). Цинк необходим для нормальной активности: щелочной фосфатазы в костях, кишечнике, почках; карбоксипептидазы поджелудочной железы; ангиотензина конвертирующего фермента (переводящего неактивный ангиотензин I в активный ангиотензин II); алкогольдегидрогеназы в печени и сетчатке (в последнем этот фермент необходим для утилизации витамина А). Цинк поддерживает стабильность клеточных мембран, ограничивая, например, освобождение гистамина из тучных клеток. Он ограничивает способность железа стимулировать свободнорадикальные реакции и этим предупреждает повреждение клеточных мембран. Цинк необходим для нормальной активности лимфоидной ткани, играющей огромную роль в иммунотенезе.

**Фармакокинетика.** Для резорбтивных целей препараты цинка назначают через рот. Всасывание его произойдет лучше, если цинк назначать вместе с молоком, так как в нем есть пинклевая кислота, способствующая его усвоению из кишечника. Особенно хорошо его назначать вместе с женским молоком, при этом концентрация цинка в плазме крови оказываются в 4 раза выше, чем при смешивании с коровьим молоком.

**Показания к применению.** Препараты цинка применяют для профилактики или устранения гипопинкемий, нарушающих анаболические, иммунологические и другие процессы в организме ребенка.

С профилактической целью его можно назначать беременным женщинам, так как в их организме резко возрастает потребность в цинке в связи с его активным транспортом через (наиболее интенсивно в последнем триместре) плаценту к плоду. В сыровотке крови беременных отмечают снижение уровня цинка до 45%, а в целой крови — до 37% от нормы. Гипопинкемия беременной женщины может быть одной из причин внутриутробной гипотрофии плода.

Особенно важно его назначение беременным женщинам, злоупотребляющим приемом этилового спирта, так как он снижает поступление цинка к плоду, вызывая фетальную гипопинкемию, нарушающую нормальное его развитие.

Цинк следует назначать недоношенным детям, так как они обычно рождаются с его дефицитом, а расходование цинка у них велико в связи с интенсивными анаболическими процессами в организме.

Гипопинкемия может стать причиной гипопротенемии и генерализованных отеков у младенцев. Гипопротенемия нарушает связывание цинка с белками плазмы крови, что увеличивает его выведение почками и способствует развитию гипопинкемии, т. е. возникает порочный круг. Профилактически следует назначать цинк при кормлении детей пастеризованным женским молоком, содержащим очень небольшие его количества; включать цинк в питательные смеси для парентерального питания ребенка (150 мкг/кг в сутки). Иначе, несмотря на наличие всех необходимых компонентов пищи, включая витаминны, ребенок будет отставать в росте и медленно прибавлять в массе тела.

Препараты цинка следует назначать грудным детям, в молоке матерей которых отсутствует цинк (грудные железы этих женщин не секретируют цинк, хотя в плазме их крови он содержится в достаточном количестве). У детей с гипопинкемией замедлен рост, меньше прибавка массы тела, снижена сопротивляемость к инфекции, медленнее заживают царапины, рапы, ожоги и пр. При выраженной гипопинкемии падает аппетит, иногда вплоть до полной анорексии.

С лечебной целью препараты цинка назначают для устранения уже возникшей гипопинкемии. При тяжелой гипопинкемии возникает типичное поражение кожи — энтеропатический акродерматит: буллезно-пустулезные изменения разных участков кожи, нередко на лице, часто сывильные, не поддающиеся лечению противонифекционными средствами.

Для ликвидации акродерматита назначают сначала дозы (200...400 мг в сутки), значительно превышающие суточную потребность в цинке. Поддерживающую терапию тоже проводят несколько повышенными количествами (50 мг в сутки), иначе возникнет рецидив. Лишь постепенно переходят на количества, соответствующие суточной потребности ребенка в цинке. Для грудных детей она равна 10...15 мг в сутки, детям более старшего возраста — 15...20 мг, взрослым — 15...25 мг в сутки.

Препараты цинка назначают также при патологии, которая может привести к гипопинкемии: при заболеваниях печени (особенно при пиррозе), когда из-за недостатка белка, связывающего цинк в плазме, происходит интенсивная его потеря с мочой; при стеаторее, когда цинк образует нерастворимый и неусваиваемый комплекс с жиром и фосфатами в просвете кишечника; при почечных заболеваниях, когда он вместе с белками теряется с мочой, и плохо реабсорбируется в канальцах; при гиповитаминозе D, когда из-за недостатка кальцитриола нарушена реабсорбция цинка в почках; при ожогах (потеря с тканевой жидкостью); псориазе (потеря с обильно слущивающимися клетками кожи); при интенсивных энтеритах (потеря с кишечными секре-

тами); глистной инвазии (потеря с кровью). Показано назначение препаратов цинка при его повышенной экскреции: у больных с сахарным диабетом, с коллагеновыми болезнями (ревматоидным артритом, красной волчанкой); при приеме глюкокортикоидов, нарушающих всасывание цинка из кишечника и увеличивающих его потерю с мочой (результат катаболизма белков).

Показано, что препараты цинка повышают сопротивляемость организма к инфекции и способствуют более быстрому выздоровлению при простудных заболеваниях.

**Нежелательные эффекты.** Осложнения могут возникнуть при приеме больших доз. Прежде всего появляется раздражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, сопровождающееся тошнотой, рвотой, поносом. При приеме очень высоких доз (несколько граммов), помимо гастроэнтерита, могут развиваться лихорадка, нарушения функции легких, дегидратация, дисбаланс электролитов в плазме крови, летаргия, расстройство мышечных движений, почечная недостаточность. Практически это — результат отравления. Для его ликвидации необходимо, помимо промывания желудка 3 % раствором натрия гидрокарбоната и приема солевых слабительных, назначить питье теплого молока, слизистых отваров; провести лечение унитиолом (5 % раствор 0,1 мл/кг массы тела) для выведения цинка из организма.

При применении названных выше терапевтических доз осложнения в виде гастроэнтерита возникают крайне редко, у особо чувствительных людей.

**Взаимодействие.** Препараты цинка можно сочетать с другими анابолескими, противинфекционными средствами и пр. Не следует его только применять в одной лекарственной форме с другими препаратами, так как со многими он вступает в химические реакции.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Из препаратов цинка для приема внутрь наиболее пригодна окись цинка, выпускаемая в виде порошка. Принимают ее после еды. Лучшее всего цинк усваивается при смешивании препарата с молоком, можно и с фруктовыми соками.

С профилактической целью его применяют в дозах, соответствующих физиологической потребности организма в цинке. С лечебной целью его обычно применяют в дозе 0,02...0,05 г 2—3 раза в день. При энтеропатическом акродерматите дозы значительно выше.

Курс лечения индивидуален — от нескольких дней до 1—3 мес.

**Препараты меди.** Фармакодинамика. Медь, как и цинк, является кофактором многих ферментов в организме. Она участвует в

транспорте железа через клетку слизистой оболочки кишечника, во внедрении железа в гем, синтезе порфирина, созревании ретикулоцитов. В связи с этим она необходима для нормального осуществления анаболических процессов (синтеза белка, роста, прибавки массы тела, кроветворения и пр.). Медь, как и цинк, необходима для активности супероксиддисмутазы (СОД), прекращающей свободнорадикальные реакции в тканях и защищающей клеточные мембраны от повреждения. Препараты меди (меди сульфат) назначают внутрь.

**Фармакокинетика** пока изучена недостаточно.

Применяют меди сульфат для профилактики и лечения детей с гипокупремией. Ее отмечают у многих недоношенных детей, имеющих ничтожные ее запасы в печени и селезенке и отрицательный баланс меди на первом-втором месяце жизни. Назначение им меди сульфата (на протяжении нескольких месяцев) в суточной дозе 100...500 мкг/кг предупреждает развитие у них гипохромных анемий, гипотрофий, способствует нормальному росту и прибавке массы тела.

Препараты меди следует назначать грудным детям, получающим пищу с низким ее содержанием: цельное коровье молоко, пастеризованное женское молоко. У очень недоношенных детей отмечено недостаточное усвоение меди даже из натурального материнского молока. Препараты меди назначают детям, находящимся на полном парентеральном питании, — 16 мкг/кг в сутки — для возмещения потерь меди из организма.

Препараты меди применяют вместе с препаратами железа для лечения некоторых форм гипохромных анемий у детей, резистентных к обычным лекарственным средствам.

**Нежелательные эффекты.** Может развиваться гастроэнтерит (тошнота, рвота, понос). При этом дозу следует снизить или отменить препарат.

Препараты меди можно сочетать с другими анаболическими, противоязвенными средствами, но лучше в отдельной лекарственной форме.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Меди сульфат выпускают в виде порошка. Принимают его в виде 1 % раствора по 5—15 капель в молоко, во время еды, 2—3 раза в день. Курс лечения индивидуален. Иногда препараты меди применяют для лечения детей, отравившихся белым фосфором: происходит химическая реакция, прекращающая воздействие фосфора на ткани. Для этой цели наружно применяют 5 % раствор, а внутрь — для промывания — 0,1 % раствор и в качестве рвотного — 0,3...0,5 г в 0,5 стакана теплой воды.

### НООТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

К ноотропным средствам («инос» — мышление, «трос» — стремление, «нос» — отношение) относятся лекарственные вещества, являющиеся либо производными биологически активных соединений (БАС) центральной нервной системы (эндогенного вещества —  $\gamma$ -аминомасляной кислоты — ГАМК: пирацетам, амinalон, натрия оксibuтират, феибут, баклофен, пантигам; экзогенных веществ — витамина В<sub>6</sub> или пиридоксина: пиридол; пантиотеновой кислоты: пантигам), либо веществами, способствующими синтезу БАС: ацефен.

Ноотропные средства нормализуют метаболизм клеток центральной нервной системы, активируют энергетический и белковый обмен, облегчают передачу нервных импульсов. Эти свойства обеспечивают ноотропам способность стимулировать созревание структур головного мозга, формирование межцентральных взаимоотношений различных отделов мозга, стойких связей между нейронными популяциями, обеспечивающих обучение, приобретение навыков координированной физической и умственной деятельности, формирование долговременной и краткосрочной памяти.

**Пирацетам (ноотропал, пирамем)** является родоначальником группы ноотропных средств и наиболее типичным ее представителем.

**Фармакодинамика.** Пирацетам — циклическое производное ГАМК, однако в организме человека в ГАМК не превращается и содержание ее в мозге не увеличивается. Так как многие фармакологические эффекты пирацетама аналогичны таковым ГАМК, его следует рассматривать как ГАМК-миметик. Пирацетам, подобно ГАМК, увеличивает энергетический потенциал нейронов за счет стимуляции активности аденيلاتциклазы и утилизации нуклеотидфосфатазы, что приводит к ускорению «оборота» АТФ и поддержанию его уровня (необходимого для нормального функционирования клеток) без участия кислорода. При этом ускоряются окислительно-восстановительные процессы, утилизация глюкозы, повышается устойчивость к гипоксии, чему способствует активация пирацетамом гексозоминофосфатного шунта, сопровождающаяся усилением синтеза протенинов и антиоксидантным действием. Пирацетам улучшает также регионарный кровоток в ишемизированных структурах мозга и усиливает синтез РНК в нейронах.

Необходимо подчеркнуть, что пирацетам резко отличается от других психотропных средств отсутствием влияния на биоэлектрическую активность мозга, двигательные и эмоциональные реакции больных, отсутствием снотворного, анагезирующего действия и способности потенцировать эффекты средств, воздействующих на возбудимость центральной

нервной системы, а также отсутствием влияния на периферическую нервную систему.

**Фармакокинетика** пирацетама изучена полностью. Он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, хорошо проникает в различные органы и ткани, в том числе и структура мозга. В организме практически не биотрансформируется, выводится с мочой.

**Показания к применению.** При необходимости ускорить процесс обучения и ликвидировать последствия перинатальных повреждений мозга, вызванных внутриутробными инфекциями, гипоксией, родовой травмой, нормализации межцентральных (особенно корково-подкорковых) взаимоотношений и консолидации памяти при рассеянном энцефаломиелиите (рассеянном склерозе), менингоэнцефалите, травмах и сотрясениях мозга, гидроцефальном синдроме, олигофрении, задержке умственного развития, детском церебральном параличе.

**Критерии оценки эффективности** пирацетама, как и других ноотропов, назвать сложно в связи с тем, что лечебное действие проявляется не сразу, а после определенного курса лечения. В подборе оптимальной индивидуальной дозы препарата могут помочь методы, оценивающие уровень обмена в тканях, парциальное давление кислорода и  $\text{CO}_2$  в крови и др.

**Нежелательные эффекты.** Прием пирацетама может осложниться появлением раздражительности, расстройств сна, диспепсических явлений. У детей, особенно с умственной отсталостью, возможно появление суетливости, беспокойства, двигательной расторможенности, неконцентрируемости внимания, неуравновешенности. Эти явления исчезают после снижения дозы или отмены препарата.

**Формы выпуска, дозы и режимы введения.** Пирацетам выпускают в капсулах по 0,4 г; в таблетках, покрытых оболочкой, по 0,2 г; в ампулах по 5 мл 20% раствора. При острых состояниях (отек мозга, менингоэнцефалит и др.) пирацетам вводят детям внутривенно капельно: 5...10 мл 20% раствора, в 100...150 мл 5% раствора глюкозы; на курс — до 10 вливаний. При проведении планового лечения пирацетам вводят внутримышечно: на курс 10—20 инъекций по 3...4 мл 20% раствора. Через рот препарат назначают детям до 5 лет по 0,2 г 3 раза в день (до еды), от 5 до 16 лет по 0,4 г 3 раза в день. Курс лечения составляет от 2...3 нед до 2...6 мес. При необходимости многолетней терапии рекомендуется проведение 2—3 курсов пирацетама в течение года: 10 внутримышечных инъекций (через день) по 5 мл 20% раствора, а затем внутрь по 0,4 г 2—3 раза в день 1...2 мес.

**Аминалон (гаммалон, ганеврин)** является синтетическим препаратом ГАМК — универсального тормозного медиатора ЦНС, также

оказывающего существенное влияние на процессы обмена в ткани мозга. При введении в организм ГАМК через гематоэнцефалический барьер не проникает, однако способна увеличивать мозговое кровообращение, в результате чего улучшаются мышление, память, подвижность нервных процессов. Аминалон ускоряет ликвидацию последствий нарушения мозгового кровообращения, ослабляет вестибулярные расстройства.

У детей аминалон используют главным образом для лечения последствий перинатальной патологии мозга, нарушений умственного развития и других заболеваний ЦНС, при которых ноотропные препараты дают терапевтический эффект.

Выпускают аминалон в таблетках по 0,25 г, принимают через рот (до еды). Новорожденным с 3...4 нед жизни назначают по 1/2 таблетки 2 раза в день, растворив их в воде, или по 1 чайной ложке 1% раствора 3—4 раза в день. Длительность лечения — 6...8 нед. Детям более старшего возраста аминалон назначают в суточной дозе от 0,5 до 3 г, деля ее на 3 приема. Курс лечения — от 2 нед до 6 мес. Возможны повторные курсы.

У некоторых детей после приема препарата могут отмечаться тошнота, рвота, чувство жара, нарушение сна.

**Натрия оксидбутират** — натриевая соль γ-оксимасляной кислоты (ГОМК). ГОМК является естественным метаболитом, образующимся в ткани мозга из полунатяжного альдегида. ГОМК — структурный аналог ГАМК — оказывает успокаивающее, снотворное, наркотическое, противосудорожное действие. В отличие от ГАМК легко проникает через гематоэнцефалический барьер.

Воздействуя на митохондриальные ферменты, ГОМК активирует окислительное фосфорилирование, образование креатинфосфата и АТФ, усиливает использование  $O_2$  тканями даже в условиях гипоксии (особенно в ткани мозга). ГОМК снижает активность лактатдегидрогеназы, уменьшая образование лактата из пировиноградной кислоты. Превращаясь в полунатягид янтарной кислоты, ГОМК снижает внутриклеточный ацидоз и усиливает поступление в клетки иона кальция, вытесняющего из клеток ион водорода. Таким образом, натрия оксидбутират является мощным антиацилотическим и антигипоксическим средством, хотя его используют главным образом для получения депримирующего (общетонизирующего) и противосудорожного действия. Последнее проявляется при судорогах самой разной этиологии и основано на подавлении освобождения возбуждающих медиаторов из окончаний нервов и постинаптического торможения, вызываемых ГОМК.

Необходимо подчеркнуть, что ГОМК может несколько повышать артериальное давление и усиливать сосудосуживающее действие катехоламинов (норадреналина, метазона). В связи с этим не рекомендуется назначать натрия оксидбутират при судорогах, возник-

ших у детей на фоне гипертензии, и вводить α-адреномиметики детям, получающим ГОМК.

В качестве противосудорожного средства натрия оксидбутират вводят в дозах 100...150 мг/кг (ампулы по 10 мл 20% раствора). Введение должно осуществляться очень медленно (1...2 мл/мин) во избежание остановки дыхания, двигательного возбуждения, рвоты. Рекомендуется вместе с ГОМК вводить калия хлорид в дозе, составляющей 1/10 от дозы ГОМК (для предотвращения гипокалиемии, калий уходит из плазмы крови в ткани). Эффект после внутривенного введения натрия оксидбутирата развивается постепенно, максимальное действие отмечается через 10...15 мин; длительность эффекта — 2...3 ч, иногда дольше. При назначении ГОМК на фоне других противосудорожных средств, даже короткого действия, дозу ГОМК снижают до 50...75 мг/кг.

**Фенибут** является феинильным производным ГАМК, хорошо проникающим через гематоэнцефалический барьер. Ряд фармакологических эффектов фенибута позволяет рассматривать его как ноотропный препарат: фенибут активизирует процессы окислительного фосфорилирования, снижает отношение лактат/пировинат, оказывает антигипоксическое действие. Обнаружено, что фенибут, который является также структурным аналогом феинилтиламида, проявляет выраженный антагонизм по отношению к эффектам последнего (феинилтиламида — эндогенное вещество, обладающее возбуждающим влиянием на центральную нервную систему).

Фенибут чаще используется в медицинской практике не как ноотропный препарат, а как транквилизатор, уменьшающий тревогу, напряжение, страх, улучшающий сон и усиливающий действие снотворных препаратов, а также нейролептиков и средств для наркоза. У детей фенибут применяют для лечения неврозов (заикание, энурез), синдрома навязчивых состояний.

Назначают фенибут внутрь (через рот) до еды, 3 раза в день. Разовая доза для детей до 8 лет — 0,05...0,1 г, от 8 до 14 лет — 0,2...0,3 г. Курс лечения — 4...6 нед. Выпускается фенибут в порошок и таблетках по 0,25 г.

**Баклофен (лиоресал)** отличается от фенибута наличием атома хлора в пара-положении феинильного радикала. Его только условно можно отнести к группе ноотропов, учитывая структурное сходство с ГАМК и фенибутом. Основное значение препарата состоит в его способности уменьшать спастичность, мышечное напряжение, причем главным образом спинального происхождения. Баклофен оказывает также аналезирующее действие.

Этот своеобразный центральный миорелаксант хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта; максимальная концентрация препарата создается в крови примерно через 2 ч после приема внутрь. Он связан с белками плазмы крови на 30%, период полувыведения из крови составляет 3...4 ч. Баклофен мало биотрансформируется, 75% принятой дозы выводится с мочой в неизменном

виде. Применяют баклофен при спастичности, связанной с множественным склерозом или другими поражениями спинного мозга.

Прием баклофена может сопровождаться беспокойством, бессонницей, головокружениями, слабостью, даже спутанностью сознания. Как другие миорелаксанты, может нарушать способность больных стоять и ходить. При существенной передозировке возможны кома, нарушения дыхания, судороги. Внезапная отмена препарата приводит к развитию зрительных и слуховых галлюцинаций, тахикардии, тревожного состояния.

Баклофен не рекомендуют применять при спастичности, связанной с ревматическим поражением центральной нервной системы, кровоизлияниями в мозг, при мышечной ригидности паркинсонического происхождения. Баклофен противопоказан при спазмах, эпилепсии (снижает порог судорожных приступов) и при почечной недостаточности.

Выпускают баклофен в таблетках по 0,01 и 0,025 г, принимают (взрослые) вначале по 0,005 г 3 раза в день (во время еды), затем дозу повышают через каждые 3 дня на 0,005 г. 3 раза в день до максимальной суточной дозы 60...75 мг. Опыта применения баклофена у детей нет.

**Пантогам (кальциевая соль D-(+)-гомопантотеновой кислоты)** можно рассматривать как видоизмененную молекулу пантотеновой кислоты, в которой остаток  $\beta$ -аланина заменен на остаток ГАМК.

Пантогам, вмешиваясь в обменные процессы, повышает устойчивость к гипоксии, стимулирует умственную деятельность и физическую работоспособность, тормозит повышенную моторную возбудимость. У пантогама выявлено наличие противозипелитического и анальгетического действия, он удлиняет эффекты барбитуратов, не влияет на периферические адрено- и холинергические системы.

Пантогам применяют при недостаточности функций мозга, вызванных его органическими повреждениями, при гиперкинезах различного происхождения, нейролептическом синдроме, паркинсонизме. Детям пантогам назначают при заикании, задержке развития речи, олигофрении, эпилепсии (поллиморфные, малые и джексоновские приступы), при последствиях нейроинфекций и черепно-мозговых травм. Возникновение аллергических реакций на пантогам (кожные сыпи, ринит, конъюнктивит) требует отмены препарата. Пантогам нельзя сочетать с барбитуратами.

Выпускают пантогам в таблетках по 0,25 и 0,5 г. Детям назначают (через 15...30 мин после еды) по 0,25...0,5 г 4—6 раз в день в течение (в среднем) 3 мес. После 3...6 мес перерыва курс лечения можно повторить. При эпилепсии положительный терапевтический эффект получен после длительного назначения детям пантогама в разовой дозе 0,25...0,5 г 3...4 раза в день.

**Пиридитол (энцефалол, пиритидол, пиритоксин)** представляет собой две молекулы

пиридоксина (витамина  $B_6$ ), соединенных дисульфидным мостиком. Необходимо сразу подчеркнуть, что  $B_6$ -витаминной активностью препарат не только обладает, но может быть антагонистом витамина  $B_6$ .

Пиридитол активизирует процессы обмена в ЦНС, способствует поступлению глюкозы в ткань мозга и ее утилизации, снижает образование молочной кислоты, улучшает использование жирных кислот и аминокислот мозговой тканью, повышает устойчивость мозга к гипоксии. Эти эффекты являются основой ноотропного действия пиридитола, сближают его, в частности, с пиррацетамом. Однако, в отличие от пиррацетама, пиридитол снижает двигательную активность, удлиняет синовое действие барбитуратов, потенцирует эффекты фенемина и противозипелитических средств, хотя сам может провоцировать зипелитические приступы, так как повышает энергетический потенциал зипелитизирующих нейронов, что свойственно многим ноотропным средствам. Пиридитол оказывает седативное действие на больных. В целом, своими эффектами пиридитол напоминает антидепрессанты с седативным действием.

Как антагонист пиридоксина пиридитол может тормозить биотрансформацию в печени (в частности, деметилирование) других лекарственных веществ, в связи с чем его опасно назначать вместе с нейротропными средствами, угнетающими центральную нервную систему.

Пиридитол используют у детей для лечения перинатальных поражений мозга, энцефалопатий, энцефалитов и других нейроинфекций, при задержке умственного развития, олигофрении, церебрастеническом синдроме.

Выпускают пиридитол в таблетках по 0,05, 0,1 и 0,2 г. Из Индии препарат (энцефалол) поступает в драже по 0,1 г и в виде сиропа (0,1 г в 5 мл) во флаконах по 200 мл. Детям препарат назначают внутрь через 15...30 мин после еды 2...3 раза в день. Разовая доза — 0,025...0,1 г; длительность курса лечения — 6...8 мес.

При длительном приеме препарата возможно развитие повышенной возбудимости, бессонницы, раздражительности, головных болей, тошноты. Для предупреждения нарушений сир пиридитол не рекомендуют назначать на ночь, последний прием препарата производят не позднее 17 ч. Пиридитол противопоказан при наличии психомоторного возбуждения, повышенной судорожной готовности, а также при эпилепсии, если больные не получают специфические противозипелитические средства.

**Ацефен (аналукс, церутил, меклофеноксат, центрофеноксин)** — производное диметиламиноэтанолла — способствует синтезу и накоплению холлина в центральной нервной системе, включенно его в синтез ацетилхоллина, фосфолипидов (в том числе клеточных мембран нейронов). В связи с этим ацефен активизирует обменные процессы, улучшает синаптическое проведение, консолидацию памяти, умеренно стимулирует центральную нервную систему.

Применяют ацефен при астенических состояниях ЦНС, при неврозах навязчивых состояний, дистонических синдромах, травмах и сосудистых заболеваниях мозга.

Выпускают ацефен в таблетках по 0,1 г и во флаконах, содержащих 0,25 г препарата, который непосредственно перед инъекцией растворяют в стерильном изотоническом растворе натрия хлорида. Назначают взрослым внутрь по 0,1...0,3 г 3...5 раз в день. Внутримышечно или внутривенно вводят по 0,25 г на 1 инъекцию. О применении ацефена у детей сообщений нет.

## ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

Латинский глагол «tranquillare» означает — делать спокойным, безмятежным. У транквилизаторов, кроме основного транквилизирующего действия, есть еще седативный (общественно-статусный, снотворный), миорелаксирующий и противосудорожный эффекты. Если три последних эффекта могут проявиться у практически любого, вполне здорового человека, то транквилизирующий эффект (уменьшение тревоги, тревожного ожидания, напряженности, страха — невротических по своему происхождению) возникает только при наличии соответствующего невротического синдрома, вызванного патологическими изменениями в эмоциональной сфере ребенка или взрослого. Если напряженность, тревога, страх являются следствием продуктивной психотической симптоматики (бредовые, галлюцинаторные, аффективные расстройства), то подавляющее большинство транквилизаторов оказываются неэффективными в таких случаях.

В практике педиатра, не специализирующегося в области лечения нервных и психических заболеваний у детей, применение транквилизирующих средств ограничено, однако не исключено. При необходимости назначения препаратов этой группы наиболее часто в педиатрии используют производные бензодиазеина, что вполне рационально, так как эти типичные представители транквилизаторов обладают широким спектром лечебных эффектов и относительно безопасны. Ниже дана клинико-фармакологическая характеристика бензодиазепинов на примере одного из наиболее известных и широко используемых препаратов этой группы — сибазона. Другие производные бензодиазеина будут коротко охарактеризованы в сравнении с сибазоном.

**Сибазон (диазепам, седуксен, реланиум, валил).** Фармакодинамика. Стимулирует специфические бензодиазепиновые рецепторы, расположенные на клеточной мембране нейронах лимбических структур мозга, гипоталамуса, таламических ядер, т. е. структур мозга, имеющих отношение к регуляции эмоциональной сферы человека, уровня возбудимости центральной нервной системы, порога судорожных реакций и потока нервных импульсов, поддерживающих нормальный мышечный тонус.

Возбуждение бензодиазепиновых рецепторов приводит к сенсибилизации рецепторов ГАМК по отношению к этому универсальному тормозному медиатору ЦНС. С усилением действия ГАМК на свои рецепторы и связаны перечисленные выше эффекты бензодиазепинов. Следует добавить, что ГАМК-позитивное действие бензодиазепинов лежит, по-видимому, и в основе тормозящего влияния их на полисинтактические спинальные проводящие пути, что способствует миорелаксации.

**Фармакокинетика.** Сибазон быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Его биодоступность равна 70...100%. Пика снижает скорость всасывания, но не количество всосавшегося препарата. Максимальная концентрация в плазме крови создается у взрослых через 1 ч, у детей — через 15...30 мин. Второй пик концентрации сибазона наблюдается через 6...12 ч после его приема. Считают, что он связан с кишечно-печеночной циркуляцией препарата. Сибазон является наиболее хорошо растворимым в липидах бензодиазепином, поэтому лучше других представителей этой группы проникает в ткани мозга.

Сибазон связан с белками плазмы крови на 97...99%, что ограничивает эффективность диализа в лечении острых отравлений препаратом. Даже резко выраженная гипотальбуемия приводит к существенному возрастанию свободной фракции сибазона в крови и усилению его эффектов. При этом ускоряется биотрансформация препарата. Сибазон характеризуется довольно большой величиной объема распределения, он колеблется от 0,7 до 2,6 л/кг. Действительно, препарат быстро перераспределяется из крови в ткани, несмотря на высокую степень связывания с белками крови: длительность периода полувыведения сибазона из крови в I,  $\alpha$ -фазу, зависящую от распределения препарата, составляет всего 1,5 ч. Период полувыведения сибазона во II фазу его фармакокинетики, зависящую от биотрансформации препарата в печени, равен у новорожденных детей 22...46 ч, у детей первого года жизни — 10...12 ч, у детей от 1 до 15 лет — 15...21 ч, а у взрослых — 24...48 ч (в среднем — 1,5 сут). В связи с такой длительностью периода полувыведения сибазона взрослым его суточную дозу можно вводить в 1—2 приема, однако для более равномерного поддержания стабильной концентрации препарата в ЦНС его назначают 2—3 раза в день, что особенно целесообразно у детей первых лет жизни. Сибазон медленно биотрансформируется в печени, подвергаясь вначале деметилированию с образованием активного метаболита препарата, а затем гидроксилированию. Тяжелые заболевания печени могут увеличить период полувыведения сибазона, он больше в 3—5 раз у недоношенных новорожденных, чем у доношенных. Препарат почти полностью выводится с мочой в виде метаболитов, поэтому заболевания почек не влияют на элиминацию самого сибазона. Сибазон легко проникает через плаценту, особенно при

введении его женщинам на поздних сроках беременности или во время родов. У плодов и новорожденных элиминация препарата замедлена, поэтому его рекомендуют вводить беременным и роженицам крайне осторожно.

**Показания к применению.** У детей транквилизаторы применяют при невротических состояниях, связанных с посещением медицинских и детских учреждений, при подготовке к различным диагностическим и лечебным манипуляциям и хирургическим операциям, в послеоперационном периоде, при повышенной возбудимости, нарушении сна, психосоматических заболеваниях (язвенная и гипертоническая болезни), для лечения заикания, энуреза, экземы, нейродермита, дисцифальных кризов, вегетососудистой дистонии, судорожных состояний, спастичности мышц.

Для оценки эффективности и безопасности сибазона не существует каких-либо специфических методов, кроме определения его концентрации в крови и регистрации изменения состояния больных: ликвидация симптомов заболевания и отсутствие или появление нежелательных реакций.

**Взаимодействие.** Сибазон, как и все бензодиазепиновые транквилизаторы, усиливает эффекты лекарственных средств, угнетающих центральную нервную систему. Алкоголь существенно потенцирует депримирующее действие сибазона. Комбинация сибазона с антигипертензивными средствами усиливает лечебный эффект последних. Сибазон увеличивает концентрацию дифенина в крови.

**Нежелательные эффекты.** Сибазон, как и все бензодиазепины, переносится хорошо, однако у некоторых больных возможно развитие сонливости, легких головокружений, нарушений походки, кожного зуда, тошноты, запоров. Иногда в начале лечения может наблюдаться возбуждение.

**Формы выпуска, дозы и режим использования.** Сибазон выпускают в таблетках по 0,001; 0,002 и 0,005 г. Седуксен (ВНР) выпускают в таблетках 0,001; 0,005 и 0,01 г и в ампулах по 2 мл 0,5% раствора. Реланиум (ПНР) выпускают в таблетках по 0,001; 0,005 и 0,01 г и в ампулах по 2 мл 0,5% раствора. Ампулированные растворы препарата можно вводить внутримышечно и внутривенно.

Детям сибазон назначают внутрь в средней дозе 0,004...0,01 г (4...10 мг), разделенной на 2—3 приема. Начинают лечение с доз, в 2—3 раза меньших, так как индивидуальная чувствительность к бензодиазепинам крайне вариабельна. Об этом говорит и широкий диапазон рекомендуемых для детей суточных доз в расчете на 1 кг массы: 0,12...0,8 мг/(кг·сут).

В экстренных ситуациях, например для купирования судорог или эпилептического статуса, препарат вводят внутривенно в дозе 0,3...0,5 мг/кг со скоростью около 1 мг/мин. Доза для однократного введения не должна превышать 10 мг. В связи с возможной абсорбцией седуксена пластиковыми материалами его нельзя вводить с помощью пластмассовых шприцев одноразового пользования или при

помощи капельниц с пластиковыми трубками. При сохранении судорог инъекцию можно повторить через 15 мин. Для ликвидации судорог можно использовать и ректальное введение сибазона (0,5 мг/кг) с помощью катетера, длиной 6 см, соединенного со шприцем. Катетер вводят в прямую кишку без ее предварительной очистки.

Сибазон эффективно прекращает судороги у 80...90% больных, однако у многих детей судороги возобновляются через 10...30 мин в связи с быстрым перераспределением препарата, снижением его концентрации в крови и уменьшением поступления в структуры мозга. В связи с этим рекомендуется после введения препарата, оказалось ли оно эффективным или нет, переходить на применение более длительно действующих противосудорожных средств.

При сильном психомотормном возбуждении, страхе препарат обычно вводят внутримышечно, в тех же дозах, которые указаны для внутривенного введения. Инъекции можно повторить 2—3 раза в день.

Кроме сибазона, в детской практике используют и другие транквилизаторы из группы бензодиазепинов: хлорзепид (хлордиазепоксид, элениум, либрий), иозепам (газепам, оксазепам). Их фармакологическая характеристика, поведение в организме больного, показания и противопоказания к использованию, нежелательные реакции сходны с таковыми у сибазона, однако имеются и некоторые отличия в действии. Оба препарата несколько слабее сибазона, иозепам менее токсичен, лучше переносится, оказывает более слабое (из трех препаратов) миорелаксирующее и противосудорожное действие. У обоих препаратов несколько меньше период полувыведения из крови, чем у сибазона: у хлорзепида он равен 5...30 ч, у иозепама — 6...25 ч. Хлорзепид, как и сибазон, может кумулировать при тяжелых заболеваниях печени, а иозепам, хотя и безвреднее, в печени путем глюкуроидации (хлорзепид биотрансформируется подобно сибазону), не меняет своего периода полувыведения при нарушениях функции печени.

Хлорзепид выпускают в таблетках по 0,005 г, назначают детям по 0,0025...0,005 г (2,5...5 мг) 3—4 раза в день. Элениум (ПНР) выпускают в виде драже по 0,005; 0,01 и 0,025 г и в ампулах, содержащих по 0,1 г препарата в виде гидроклорида. К ампулам прилагается растворитель.

Иозепам выпускают в таблетках по 0,01 г. Детям назначают внутрь (после еды) в дозе (в зависимости от возраста) 0,0025 (1/4 таблетки)...0,01 г 2—3 раза в день.

## ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА

В педиатрической практике достаточно часто возникает задача лечения судорожного синдрома. Судороги у детей возникают значительно легче, чем у взрослых, из-за несовершенства тормозных процессов в структурах мозга.

Судорожный синдром опасен не только тем отрицательным воздействием, которое судороги оказывают во время своего возникновения на сердечно-сосудистую, дыхательную и другие системы и органы, но и тем, что они могут стать дебютом эпилепсии, многих психических и психосоматических заболеваний в будущем.

Этиология судорожного синдрома может быть разнообразной, и если она известна, то этиотропная терапия наиболее эффективна в подавлении судорог: препараты кальция при гипокальциемии, растворы глюкозы при гипогликемии, жаропонижающие средства при фебрильных судорогах, мощные диуретики при судорогах, связанных с отеком мозга, и т. д. Однако при неизвестной этиологии судорожного синдрома или при неэффективности этиотропной терапии прибегают к использованию собственно противосудорожных средств. Необходимо подчеркнуть принципиальное различие между противосудорожными и противозепилептическими средствами: противосудорожные препараты применяют для купирования судорог любой этиологии, чаще, когда судорожный синдром уже развился; противозепилептические средства используют для длительного лечения разных форм эпилепсии; из них возлагают задачу не допустить развития эпилептического припадка, как судорожного, так и бессудорожного.

Собственно противосудорожные средства можно разделить на препараты, слабо угнетающие дыхание (безодиазепины, натрия оксидиурат, лидокаин) и сильно угнетающие дыхание большого (ингалиционные анестетики, барбитураты, хлоралгидрат).

**Противосудорожные средства, слабо угнетающие дыхание.** Клинико-фармакологическая характеристика и особенности использования сибазона (седуксена, диазепам, реланиум) и натрия оксидиурата в качестве противосудорожных средств описаны выше в данной главе. В гл. 10 дана характеристика лидокаина (сикаина). Здесь необходимо остановиться на тактике назначения его при судорожном синдроме.

Лидокаин вводят внутривенно, сначала в насыщающей дозе — 2 мг/кг, затем переходят на внутривенное капельное вливание в дозе 4...6 мг/(кг·ч) в течение 24...36 ч. Для купирования эпилептического статуса используют несколько более высокие дозы лидокаина: начальная доза — 2...3 мг/кг (не более 25...50 мг/мин), поддерживающие — 3...10 мг/(кг·ч).

**Противосудорожные средства, сильно угнетающие дыхание.** Из этой группы средств в неотложной педиатрии наиболее реально использовать гексенал, хлоралгидрат, а с целью профилактики фебрильных судорог — фенobarбитал.

**Гексенал** является сильным противосудорожным препаратом, подавляющим судороги различной этиологии, выраженности и характера. Гексенал — производное барбитуровой кислоты, относится к средствам для общего

ингалиционного наркоза. Купирование судорог происходит за счет глубокого угнетения гексеналом различных подкорковых и корковых структур головного мозга большого.

Относительно редкое применение гексенала в педиатрической практике связано с большим количеством нежелательных реакций детей на этот препарат и высокой частотой их возникновения. Гексенал ослабляет сократительную функцию сердца, особенно у детей раннего возраста. Препарат способен снижать артериальное давление за счет угнетения прессорных центров мозга, блокирования вегетативных ганглиев и прямого миотропного действия на стенку сосудов. Наиболее опасно выраженное и продолжительное угнетение дыхания, вызываемое гексеналом и требующее искусственной вентиляции легких (интубация большого в этих случаях затруднена, так как во время гексеналового наркоза сохраняются и могут даже усиливаться рефлексы с гортани и глотки, интубацию производят после введения дитилина).

Гексенал не рекомендуют использовать у больных с серьезными заболеваниями печени, приводящими к нарушению ее обезвреживающей функции, так как препарат биотрансформируется в печени. Он противопоказан при нарушениях выделительной функции почек, сепсисе, воспалительных заболеваниях носоглотки, лихорадках, гипоксии, резко выраженных нарушениях кровообращения.

Гексенал выпускают в стеклянных, герметически закрытых флаконах, содержащих 1 г препарата. Применяют его ректально (0,5 мл/кг 10% раствора), внутримышечно (5% раствор, 25 мг/кг до 5 лет, старше 5 лет 15...20 мг/кг, но не более 500 мг) или внутривенно медленно (!): 1% раствор в дозе 10—15 мг/кг до 5 лет, старше 5 лет 15...20 мг/кг, но не более 400 мг на фоне атропина сульфата (0,05 мл 0,1% раствора на 1 год жизни больного старше 5 лет, до 4 лет — 0,015 мл/кг), вводного также медленно (!).

При серьезных нарушениях дыхания и сердечной деятельности, возникших на фоне введенного гексенала, рекомендуют использовать антагонисты барбитуратов — бемеград и кальция хлорид.

**Хлоралгидрат** применяют у детей в качестве противосудорожного средства крайне редко, так как его ректальное введение во время судорог затруднено; всасывание препарата нарушено из-за имеющих место расстройств гемодинамики, тяжелой гипоксии и ацидоза.

Хлоралгидрат способен вызвать существенное раздражение слизистой кишечника с последующим ее воспалением, в связи с чем его нужно вводить в растворе, имеющем концентрацию не более 3%, и с добавлением заранее приготовленного обволакивающего вещества. Крайне опасным является вызываемое хлоралгидратом ослабление сократимости сердца, особенно у детей до 5 лет.

Вводят хлоралгидрат ректально: детям до 1 года — 10...15 мл 2% раствора, от 1 до 6 лет — 20 мл 2% раствора, старше 6 лет —

40...60 мл 3% раствора. К раствору хлоралгидрата добавляют слизь крахмала в количестве 20% от общего объема жидкости.

**Фенобарбитал (люминал)** не может использоваться в отечественной педиатрической практике в качестве противосудорожного препарата, так как отсутствуют его инъекционные лекарственные формы. Тем не менее широкое применение фенобарбитала у детей до 3...5 лет для профилактики фебрильных судорог, назначение препарата внутрь при судорожном синдроме легкой степени выраженности делают необходимым рассмотрение его клинико-фармакологической характеристики. Кроме того, фенобарбитал используется в педиатрии и по другим показаниям: в качестве снотворного и противознелептического средства, для лечения гипербилирубинемии.

**Фармакодинамика.** Угнетающее действие барбитуратов, в частности фенобарбитала, на ЦНС обусловлено влиянием этой группы лекарственных средств на проведение возбуждения через многочисленные синапсы структур мозга. Торможение синаптического проведения основано на способности барбитуратов препятствовать освобождению возбуждающих нейромедиаторов, препятствовать их действию на соответствующие рецепторные образования. В последнее время показано существование специальных барбитуратных рецепторов (онн, как и бензодиазепиновые рецепторы, входят в комплекс ГАМК-рецептора), стимуляция которых повышает чувствительность ГАМК-рецепторов к действию эндогенной синаптической ГАМК.

Противознелептическое и противосудорожное действие фенобарбитала основано на его способности ограничивать распространение гиперсинхронных эпилептических или судорожных разрядов по полисиннаптическим путям ЦНС, что тормозит реализацию эпилептических генерализованных тонико-клонических или фокальных припадков, а также судорог другой этиологии.

Угнетение фенобарбиталом функциональной активности специфических и неспецифических структур ствола головного мозга и корковых анализаторов приводит к развитию снотворного действия препарата. Необходимо подчеркнуть, что фенобарбитал, как и все барбитураты, нарушает структуру сна по сравнению с таковой при не физиологическом: возрастает длительность («удельный вес») медленноволновой фазы сна, особенно ее III стадия, во время которой чаще всего наблюдаются ночные припадки у больных эпилепсией, и уменьшается продолжительность «парадоксальной» фазы<sup>1</sup>, или фазы «быстрого движения глаз» под опущенными веками.

<sup>1</sup> Парадокс состоит в том, что, несмотря на глубокий сон человека, на ЭЭГ регистрируется картина, свойственная периоду бодрствования; это свидетельствует о высокой интенсивности в это время обменных процессов в нейронах, процессов консолидации памяти.

Назначение больному доз фенобарбитала, иже тех, которые вызывают снотворный эффект, приводит к развитию седативного, успокаивающего действия, что используется при комбинировании фенобарбитала с другими лекарственными средствами, применяемыми, например, при вегетососудистой дистонии, гипертонической и язвенной болезни, для получения анальгетического эффекта.

Фенобарбитал, как и другие барбитураты длительного действия, вызывает «индукцию» ферментов, в частности повышает активность микросомальных ферментов печени, участвующих в биотрансформации лекарств, в инактивации билирубина.

В детской практике фенобарбитал применяется для получения снотворного, седативного, противознелептического, противосудорожного действия, для профилактики и лечения гемолитической болезни новорожденных, для усиления эффектов анальгетиков, средств для наркоза, спазмолитических препаратов.

Фенобарбитал противопоказан больным с тяжелыми нарушениями функции печени и почек.

**Фармакокинетика.** Фенобарбитал хорошо, но медленно всасывается при приеме внутрь. Всасывание препарата происходит в основном в тонком кишечнике. Биосвоемость фенобарбитала равна около 80%. Максимальные концентрации в крови создаются после приема внутрь через 6...12 ч (иногда через 18 ч), у новорожденных (до 15-го дня жизни), пиковые концентрации в крови возникают через более длительный промежуток времени.

Фенобарбитал связан с белками плазмы крови у детей после 1 мес жизни и у взрослых на 50...60%, у новорожденных — на 30...40%. Это различие определяет и разницу в величине удельного объема распределения, которая у новорожденных составляет 0,6...1,5 л/кг, а после периода новорожденности — 0,5...0,6 л/кг.

Период полувыведения фенобарбитала настолько велик, что позволяет назначать его суточную дозу в один прием после достижения стабильной концентрации в крови (см. ниже), однако он крайне вариабелен у разных индивидуумов, составляя у взрослых 50...140 ч (100...120 ч в среднем), у новорожденных приблизительно 100...200 ч, у детей первого года жизни — 20...70 ч, у детей от 1 до 15 лет — 20...80 ч. Анализ величин периода полувыведения фенобарбитала у детей разного возраста и у взрослых показывает, что элиминация его замедлена в первые недели жизни и ускорена по сравнению со взрослыми у детей от периода новорожденности до подросткового возраста.

Элиминация фенобарбитала заключается в его биотрансформации в печени до неактивных метаболитов (50...80% введенной дозы) и выведении неизменным с мочой (20...50% введенной дозы). Выведение с мочой зависит от pH мочи и ее количества. Подщелачивание мочи, например после назначения диакарба, приводит к увеличению экскреции

измененного фенobarбитала и более быстрого снижению его концентрации в крови. Фенobarбитал стимулирует при длительном назначении собственную биотрансформацию в печени.

Оценку эффективности и безопасности фенobarбитала рекомендуют производить с помощью определения его концентрации в крови в связи с индивидуальной вариабельностью биотрансформации. Терапевтическими считают концентрации фенobarбитала от 15 до 40 мг/л. Следует подчеркнуть, что выявление уровня препарата в крови, находящегося в указанном диапазоне терапевтических концентраций, еще не говорит о том, что достигнутый уровень является именно для данного больного терапевтическим: концентрация фенobarбитала, например 20 мг/л, для одного больного может быть действительно терапевтической, а для другого — значительно ниже терапевтического уровня. Первые признаки нежелательных реакций на фенobarбитал: седативный эффект, сонливость, атаксия, нистагм, преобладание на ЭЭГ  $\beta$ -активности — являются свидетельством достижения суточной дозы препарата, несколько выше максимально переносимой. Достижение такой дозы при ее постепенном повышении у больного с последующим снижением на одну «ступеньку» позволит получить оптимальную для данного больного терапевтическую дозу препарата. При таком методе индивидуализации терапии концентрация фенobarбитала в крови (согласно нашему опыту) никогда не выходит за пределы терапевтического диапазона.

**Взаимодействие.** Фенobarбитал усиливает действие средств для наркоза, местных анестетиков и анальгетиков, нейролептиков и транквилизаторов. Индукция микросомальных ферментов печени повышает биотрансформацию совместно назначаемых с фенobarбиталом лекарственных средств; их эффект может быть ослабленным и менее продолжительным. Это касается, например, антикоагулянтов группы кумарина, кортикостероидов, гормональных контрацептивов, вантамина D, противозудных средств и др. Ингибиторы MAO, натрия вальпроат (конвулекс) замедляют биотрансформацию фенobarбитала.

Фенobarбитал усиливает спазмолитическое действие препаратов красавки, папаверина и других спазмолитиков.

**Нежелательные эффекты.** Длительное применение барбитуратов может приводить к развитию феномена привыкания, когда при назначении одной и той же дозы препарата наблюдается снижение его эффективности. У некоторых больных длительный прием барбитуратов приводит к формированию физической и психологической зависимости, остеопатии, мегалобластической анемии. Выше перечислены первые признаки интоксикации фенobarбиталом, в них преобладающим является угнетающее действие препарата на центральную нервную систему. Однако у некоторых детей, наоборот, прием фенobar-

битала осложняется возникновением беспокойства, возбуждения. Прием фенobarбитала может сопровождаться понижением артериального давления, появлением сыпи на коже, сдвигами в формуле крови.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Фенobarбитал выпускают в порошке и таблетках по 0,005; 0,05 и 0,1 г. В качестве противозудного и профилактического противосудорожного средства (фебрильные судороги) препарат назначают детям в суточной дозе (ориентировочно) 3...5 мг/кг. В первый месяц лечения фенobarбиталом суточную дозу делят на 3 приема, причем назначают не сразу всю дозу препарата, а вначале  $\frac{1}{3}$  ее на ночь, затем через 5...7 дней —  $\frac{1}{3}$  дозы днем и  $\frac{1}{3}$  ее перед сном, а еще через 5...7 дней переходят на назначение всей расчетной суточной дозы препарата, назначая последнюю  $\frac{1}{3}$  ее утром. Достижение стабильной концентрации фенobarбитала в крови происходит у разных больных через 7...30 дней от дня получения больным всей суточной дозы препарата. Только после достижения стабильной концентрации фенobarбитала в крови можно судить об эффективности его и переходить на 1...2-разовый прием суточной дозы.

В качестве снотворного средства фенobarбитал назначают детям по 0,005...0,075 г на прием (1...2 мг/кг). Сон наступает через 0,5...1 ч и длится 6...8 ч.

## СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА

Наиболее часто детям назначают при нарушениях сна производные бензодиазепина, так как они в наименьшей степени по сравнению с другими препаратами нарушают структуру сна, приближая лекарственный сон к физиологическому. Кроме описанных выше бензодиазепинов (сбазон, хлосепид, нозепам), у детей в качестве снотворного средства применяют интразепам, который будет описан ниже.

Барбитураты, в частности только что охарактеризованный фенobarбитал, редко используют в педиатрической практике при нарушениях сна. Иногда в качестве снотворных детям назначают противогистаминные препараты (см. гл. 14).

Выбор того или иного снотворного средства в большей степени зависит от причины, вызвавшей нарушение сна у ребенка. Так, например, если сон нарушен из-за появления на коже высыпаний аллергического происхождения с покраснением, отеком кожи и зудом, то вполне естественным является назначение больному противогистаминных средств, в том числе и в качестве снотворных. Если нарушение сна наблюдается у ребенка-невротика, наиболее рациональным будет назначение ему в качестве снотворного одного из бензодиазепинов. Если причиной бессонницы является боль, барбитураты и бензодиазепины окажут оптимальный снотворный эффект, усиливая действие анальгетиков.

**Нитразепам** (зупоктин, раледорм, неозепам, могадон), как и все бензодиазепины, оказывает транквилизирующее, мышечно-расслабляющее, противосудорожное и седативное действие (см. «Сибазон»). Отличительной особенностью нитразепама является его более сильное, чем у других бензодиазепинов, снотворное действие, обусловленное, как, по-видимому, и другие эффекты бензодиазепинов, ГАМК-позитивным эффектом нитразепама.

**Фармакокинетика.** Нитразепам хорошо всасывается после приема внутрь, тем не менее его биодоступность колеблется от 53 до 94% у разных больных. С белками плазмы крови он связан на 90%, период полувыведения из крови колеблется в широком диапазоне — от 18 до 34 ч (21...25 ч в среднем). Биотрансформируется в печени: сначала происходит восстановление нитрогруппы, затем ацетилирование. Всего 5% введенной дозы выводится с мочой в неизменном виде. Удельный объем распределения нитразепама (2,1 л/кг) указывает на его значительное перераспределение из крови в ткани, несмотря на существенное связывание с белками плазмы крови.

Оценку эффективности и безопасности, взаимодействия и нежелательные эффекты см. «Сибазон».

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Нитразепам выпускают в таблетках по 0,005 и 0,01 г. Назначают внутрь за 0,5 ч до сна детям до 1 года — 0,00125...0,0025 г; 1...5 лет — 0,0025...0,005 г; 6...14 лет — 0,005 г. Сон обычно наступает через 20...45 мин после приема и длится 6...8 ч.

## НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ

Аналгезирующий эффект, т. е. уменьшение или устранение чувства боли, могут вызывать лекарственные вещества, относящиеся к разным группам фармакологических средств: препараты, применяемые для наркоза, местно-анестезирующие средства, спазмолитики, как мнотропного действия, так и влияющие на функцию медиаторных систем (например, холинолитики группы атропина). К собственно аналгезирующим средствам относятся наркотические анальгетики группы морфина и ненаркотические анальгетики (противовоспалительные, жаропонижающие) — производные салициловой кислоты, пиразолона, анлина, индола, пропионовой кислоты и др.

Применение наркотических анальгетиков у детей ограничено их использованием в пред- и послеоперационном периоде у онкологических больных, при остро развившемся отеке легких как следствии левожелудочковой сердечной недостаточности, при травматическом шоке, при почечных, печеночных и кишечных коликах, при тяжелом кашле, не купируемом другими противокашлевыми препаратами. Приведенный перечень показаний к использованию наркотических анальгетиков свидетельствует о том, что их редко назначают в широкой педиатрической практике, однако с назначением этих

препаратов детям врач часто сталкивается в неотложных ситуациях.

Кроме морфина, педиатры используют промедол, коден и, реже, пентазоцин. Назначение таких наркотических анальгетиков, как этилморфина гидрохлорид (дионин), фентанил, пиритрамид (дифидолор), тилидин (валорон) и др., осуществляют врачи — узкие специалисты в соответствующих клиниках.

**Морфин** является основным по значению и количеству алкалоидом опиума — высохшего млечного сока, выделяющегося из надрезов на незрелых коробочках разных видов снотворного мака. Морфина в опиуме содержится 10...11%, что составляет почти половину всех имеющихся в нем алкалоидов. Кроме морфина, в опиуме находятся папаверин, коден и другие алкалоиды. Несмотря на осуществленные химиками в 1952 г. синтез морфина, его получают из опиума, что дешевле и легче.

**Фармакодинамика.** Эффекты, вызываемые морфином и его естественными и синтетическими структурными аналогами, обусловлены действием наркотических анальгетиков главным образом на центральную и (в меньшей степени) периферическую нервную систему. В нервной системе выявлены специфические «опиатные» рецепторы нескольких типов, с которыми взаимодействуют наркотические анальгетики. От того, какой препарат введен, на какие типы «опиатных» рецепторов он оказывает преимущественное действие, какова локализация этих рецепторов в структурах нервной системы, какова доза препарата, зависят фармакологические эффекты, регистрируемые после введения данного наркотического анальгетика.

В нервной системе человека и животных в последние десятилетия обнаружены эндогенные лиганды «опиатных» рецепторов, обладающие очень высоким родством к ним. Эндогенных лигандов несколько, они являются пептидами, содержащими разное количество аминокислот и объединенными названием «эндорфины» («эндогенные морфины»). Наиболее важными из них, содержащимися в специальных нейронах и выделяемыми ими, являются 2 пентапептида: метноннин-энкефалин и лейцин-энкефалин. Рецепторы, на которые действуют эндогенные лиганды — энкефалины и экзогенные лиганды — аналоги морфина, логичнее называть не «опиатные» рецепторы, а «энкефалиновые» рецепторы.

Основным эффектом энкефалинов и морфиноподобных энкефалиномиметиков является торможение освобождения нейромедиаторов, главным образом возбуждающих медиаторов. Болевые ощущения приводят к стимуляции особой системы энкефалинергических нейронов, так называемой антиноцицептивной («антиболевой») системы, оказывающей тормозное действие на ноцицептивную систему нейронов, в которой воспринимаются, формируются, проводятся и реализуются в эмоциональных, вегетативных и двигательных реакциях болевые стимулы. Морфин и его аналоги, возбуждая «опиатные» (точнее «энкефа-

диновые) рецепторы, во-первых, активируют антиноцицептивную систему, а, во-вторых, имитируют тормозное воздействие антиноцицептивной системы на систему боли. Одним из важнейших результатов такого действия является повышение порога болевой реакции.

Возбуждая зцефалиновые рецепторы в других структурах мозга, эндорфины и наркотические аналгетики оказывают влияние на сон и бодрствование, эмоции, половое поведение, судорожные и эпилептические реакции, вегетативные функции. Оказалось, что в реализации эффектов эндорфинов и морфиноподобных препаратов участвуют практически все известные системы нейромедиаторов.

Кроме описанного выше аналгетического эффекта, морфин и морфиноподобные наркотические аналгетики вызывают эйфорию, седативный и снотворный эффект, угнетение дыхания и кашля, рвоту, стимуляцию центров глазодвигательного и блуждающего нервов, нейродискоррирующие эффекты.

Морфиновая эйфория состоит в возникновении у человека, опущающего боль, или у наркомана приятного чувства легкости и освобождения от тревоги и страдания. Некоторые больные и здоровые люди после однократного введения морфина оказываются в состоянии дисфории, беспокойства, отрицательных эмоций. Однако при наличии показаний к использованию морфина его введение, как правило, приводит к развитию эйфории.

Седативный эффект морфина заключается в развитии сонливости, некоторого затемнения сознания, нарушении способности логического мышления. От сна, вызванного морфином, больные легко пробуждаются. Сочетание морфина со снотворными или другими седативными средствами делает угнетение центральной нервной системы более выраженным.

Все наркотические аналгетики в той или иной степени угнетают дыхательный центр, снижают его чувствительность к  $CO_2$ . Степень угнетения дыхательного центра находится в обратной зависимости от потока разного рода афферентных импульсов, в том числе, конечно, и болевых. Так, ослабление боли может приводить к усилению угнетения дыхательного центра. То же самое наблюдается при переходе от бодрствования ко сну. Угнетение дыхания плохо переносится больными бронхитальной астмой, хроническими обструктивными заболеваниями легких, больными с легочным сердцем и с повышенным внутричерепным давлением (повышение  $pCO_2$  приводит к расширению сосудов мозга, возрастанию мозгового кровотока и увеличению давления спинномозговой жидкости).

Подавление кашлевого рефлекса — хорошо известный фармакологический эффект наркотических аналгетиков. Необходимо, однако, подчеркнуть, что опиаты могут способствовать накоплению секрета в дыхательных путях, обструкции их и формированию ателектазов.

Наркотические аналгетики могут способствовать стимуляции нейронов хеморецепторной триггерной (пусковой) зоны ствола мозга,

вызывая тошноту и рвоту. Сам рвотный центр морфин угнетает, поэтому повторное введение морфина не вызывает рвоту, не эффективны и рвотные средства, вводимые на фоне морфина.

Наркотические аналгетики стимулируют освобождение антидиуретического гормона, пролактина и соматотропина, но задерживают освобождение лютеинизирующего гормона.

Все описанные выше эффекты наркотических аналгетиков уменьшаются при повторном введении одной и той же дозы препаратов, иллюстрируя характерный для морфиноподобных веществ феномен привыкания.

Практически не развивается толерантность к стимулирующему действию морфина на центр глазодвигательного нерва. Результатом этого эффекта наркотических аналгетиков является сужение зрачка, что используется для диагностики передозировки опиатов, так как даже у очень устойчивых к их действию наркоманов много все равно развивается.

По-разному влияют наркотические аналгетики на различные отделы желудочно-кишечного тракта: перистальтика желудка уменьшается, а тонус его гладкой мускулатуры возрастает, особенно в центральной части. Секретиция соляной кислоты снижается. Возрастает тонус тонкого кишечника, возникают периодические спазмы, хотя амплитуда сокращений тонкого кишечника (неперистальтических) снижается. Уменьшаются перистальтические сокращения толстого кишечника, тонус его мускулатуры возрастает. Замедляется прохождение каловых масс, возрастает всасывание воды из них, что ведет к запорам. Морфин и его аналоги повышают тонус желчного пузыря, способствуют развитию спазма сфинктера Одди. В результате нарушается отток желчи в двенадцатиперстную кишку, возможны билиарный и панкреатический рефлюкс и увеличение уровня амилазы и липазы в крови. Влияние наркотических аналгетиков на желудочно-кишечный тракт относят в основном за счет повышений ими активности нейронов центра блуждающего нерва и в меньшей степени — за счет прямого влияния на нервные элементы стенки желудочно-кишечного тракта. Стимуляция блуждающего нерва приводит также к брадикардии.

Наркотические аналгетики снижают почечный кровоток. В сочетании с увеличением секретиции антидиуретического гормона это приводит к уменьшению диуреза. Под влиянием опиатов возрастает тонус мочеточников и мочевого пузыря. Возрастание тонуса сфинктера мочевого пузыря приводит к задержке мочи, особенно у больных в послеоперационном периоде. Наркотические аналгетики снижают тонус беременной матки, увеличивая продолжительность родов.

В терапевтических дозах опиаты могут вызвать покраснение кожи, повышение ее температуры, отек и зуд. Главным образом эти эффекты обусловлены освобождением гистамина, происходящим под влиянием наркотических аналгетиков.

**Фармакокинетика.** Все морфиноподобные анальгетики хорошо всасываются при приеме внутрь, однако биодоступность морфина равна лишь 20...30%, так как он подвергается быстрой биотрансформации в печени при первом ее прохождении с кровью после всасывания в желудочно-кишечном тракте. Окислительное деалкилирование морфина возможно, но не обязательно как первый этап инактивации препарата. Главную роль в печеночном клиренсе морфина играет образование парных эфиров с глюкуроновой кислотой. В связи с тем, что активность глюкурониды подвержена выраженным индивидуальным колебаниям, биодоступность морфина также существенно варьирует у разных индивидуумов и трудно предсказуема. Как и для всех лекарственных веществ, быстро биотрансформирующихся в печени, интенсивность печеночного кровотока играет большую роль в скорости и степени элиминации морфина. Значительное нарушение инактивации морфина и его кумуляции возможны при цирротических изменениях в печени.

Морфин быстро покидает кровеносное русло, перераспределяясь в паренхиматозные органы (печень, почки, легкие, селезенка) и в скелетные мышцы. Последние являются основным резервуаром морфина, так как их масса значительно превосходит массу паренхиматозных органов, хотя концентрация препарата в мышцах меньше, чем в этих органах. Через 24 ч после введения однократной дозы морфина его уже почти нет в органах и тканях. Концентрация наркотических анальгетиков в тканях мозга ниже, чем в скелетных мышцах и паренхиматозных органах, однако вследствие описанного выше механизма действия именно центральная нервная система является главной мишенью действия морфиноподобных соединений.

В крови морфин связан с белками на 35%, объем распределения его велик и равен у взрослых 3...4 л/кг, что подтверждает факт интенсивного перераспределения препарата из крови в ткани. Период полувыведения морфина из крови взрослых составляет 1,9...3,1 ч. Несущественно отличается  $t_{1/2}$  у детей в возрасте 1...10 лет: средний показатель составляет в этой группе 3,9 ч (инфузия морфина со скоростью 20...100 мкг/(кг·ч), в первую неделю жизни — 6,8 ч. Клиренс морфина у детей до 7 дней составляет 6,3 мл/(мин·кг), объем распределения — 3,4 л/кг; у детей до 10 лет эти параметры равны соответственно 23,8 мл/(мин·кг) и 5,15 л/кг.

Выводится морфин в основном в виде метаболитов с мочой и калом: с последним выделяется в виде метаболитов, поступающих в просвет кишечника с желчью, 7...10% введенной дозы морфина. С мочой экскретируется в неизмененном виде 7...10% дозы, остальное количество (80...87%) — в виде метаболитов.

При нарушениях локального кровотока, сердечной недостаточности, шоке существенно замедляется всасывание морфина при внутримышечном введении его.

*Оценка эффективности и безопасности нар-*

котических анальгетиков производится с учетом лечебных и нежелательных эффектов препаратов. В сомнительных случаях решение вопроса о возможной передозировке морфина и его аналогов производится на основе оценки лечебного эффекта антагониста наркотических анальгетиков налорфина.

**Взаимодействие.** Морфин и другие наркотические анальгетики усиливают угнетение центральной нервной системы (в том числе угнетение структур мозга, регулирующих дыхательную активность), вызываемое средствами для наркоза, нейролептиками, транквилизаторами, снотворными. Абсолютно противопоказано сочетание наркотических анальгетиков с антидепрессантами — ингибиторами моноаминоксидазы: описаны случаи развития коматозного состояния с гипертермией, а также гипертензии. Фармакологические средства, усиливающие печеночный кровоток (например,  $\beta$ -адреномиметики), увеличивают, а снижающие его (например,  $\beta$ -адреноблокаторы, норадреналин) — уменьшают биотрансформацию морфина. Нельзя сочетать морфин и другие «чистые» агонисты энкефалиновых рецепторов с агонистами-антагонистами (пентазоцин) из-за опасности уменьшения анальгезии и развития синдрома отмены. Задерживая опорожнение желудка, наркотические анальгетики могут замедлять всасывание других лекарственных средств, назначаемых внутрь.

**Нежелательные эффекты.** При назначении морфина и его аналогов в качестве анальгетических средств (наиболее частое показание к применению) все эффекты наркотических анальгетиков, кроме анальгетического, описанные выше, являются нежелательными. Особое значение среди них имеют привыкание (формирование толерантности к опиатам), зависимость (наркомания) и угнетение дыхания. Два последних эффекта являются основными причинами ограниченного использования наркотических анальгетиков.

Повторное введение терапевтических доз любого наркотического анальгетика приводит к постепенному снижению его эффективности. Хотя развитие толерантности (устойчивости) начинается уже после введения первой дозы препарата, привыкание становится клинически ощутимым через 2...3 нед ежедневного использования терапевтических доз. Толерантность скорее развивается при частом применении больших доз, чем при назначении малых доз с большими интервалами между инъекциями. Наиболее выражена устойчивость к таким эффектам морфина, как анальгезия, зифория и угнетение дыхания. Толерантность к действию наркотических анальгетиков является перекрестной. Это означает, что при развившемся привыкании, например к промедолу, большой будет устойчив к морфину и другим наркотическим анальгетикам. Важно отметить, что толерантность к препаратам группы морфина, проявляющим одновременно свойства и агонистов, и антагонистов морфина (таким препаратом является пентазоцин), развивается в значительно более слабой степени, чем

к «чистым» агонистам зикефалиновых («опиатных») рецепторов. Кроме того, практически отсутствует перекрестная устойчивость у «чистых» агонистов (морфин, промедол) и агонистов-антагонистов (пентазоцин).

Развитие зависимости закономерно сопровождается повторное назначение наркотических анальгетиков. Различают физическую и психическую зависимость. Разным наркотическим анальгетикам присущи разная скорость формирования зависимости, разная степень ее и несколько отличающаяся по удельному весу симптомов клиническая картина зависимости.

Проявлением сформировавшейся физической зависимости от наркотических анальгетиков является возникновение синдрома отмены (абстинентного синдрома) при прекращении повторного введения морфина или его аналога. Абстинентный синдром — это своеобразный, чрезмерно выраженный синдром «отдачу» по отношению к фармакологическим эффектам морфина: ринорея, слезотечение, зевание, озноб, гусиная кожа, гипервентиляция, гипертермия, тремор, мышечные боли, рвота, диарея, тревожность, беспокойство, агрессивность. Количество и выраженность симптомов абстиненции зависят от степени зависимости. Они немедленно исчезают после введения наркотического анальгетика. Время возникновения, интенсивность и длительность синдрома отмены зависят от использованного препарата, периода его полувыведения. При введении морфина или героина (диалетидморфин, запрещенный к производству и применению в СССР и многих других странах) абстинентный синдром начинает проявляться через 6...10 ч после введения последней дозы, достигает максимума выраженности через 36...48 ч, после чего симптомы абстиненции постепенно ослабевают, и через 5 дней практически все симптомы исчезают полностью.

Преходящий, остро возникающий абстинентный синдром можно получить введением антагонистов морфина (налорфин, налоксон): абстиненция начинается через 5 мин после инъекции, достигает максимума через 10...20 мин и прекращается через 1 ч.

Синдром отмены, возникающий после прекращения введения агонистов-антагонистов морфина (пентазоцин), отличается от синдрома отмены «чистых» наркотических анальгетиков. Его симптомами являются: тревожность, беспокойство, потеря аппетита и массы тела, тахикардия, озноб, повышение температуры тела, спазмы гладкой мускулатуры органов брюшной полости.

Развитие психической зависимости является, как правило, причиной злоупотребления наркотическими анальгетиками. Психическая зависимость подкрепляется затем формирующейся физической зависимостью. Основой возникновения психической зависимости являются описанная выше эйфория, седативный эффект и индифферентное отношение к беспокойным человека воздействиям внешней среды. Кроме того, повторное введение морфина вызывает ощущения в брюшной полости,

напоминающие таковые при интенсивном оргазме.

У ребенка, рожденного женщиной-наркоманкой, в первые часы после родов может развиваться абстинентный синдром. Его рекомендуют начинать лечить с назначения парегорика: 0,12...0,24 мл/кг внутрь (1 мл парегорика эквивалентен 0,4 мг морфина). В последнее время для лечения абстинентного синдрома у новорожденных детей используют сибазон (диазепам, седуксен, реланнум) — 0,1 мг/кг внутривенно. Терапевтическая эффективность сибазона в этом случае неопытна, так как он не способен связываться с «опиатными» рецепторами.

Наркотические анальгетики опасно назначать детям с ограниченным дыхательным резервом из-за опасности развития острой дыхательной недостаточности. Морфин и его аналоги противопоказаны, как было указано выше, детям с повышенным внутричерепным давлением и выраженным поражением обезвреживающей функции печени.

У детей с надпочечниковой недостаточностью (болезнь Аддисона) и гипотиреозом (микседема, кретинизм) эффекты наркотических анальгетиков усилены и удлинены.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Морфин выпускают в таблетках по 0,01 г, в ампулах и шприц-тюбиках по 1 мл 1% раствора. Детям до 2 лет морфин не назначают, старше 2 лет назначают в однократной дозе 0,001...0,005 г. Растворы морфина несовместимы со щелочами.

**Омнопон (пантопон)** — новогаленовый препарат опиоидного типа представляет собой смесь гидрохлоридов алкалоидов опиоидов. Он содержит 48...50% морфина и 32...35% других алкалоидов. Омнопон реже, чем морфин, вызывает спазмы гладкой мускулатуры. Выпускают омнопон в порошке и в ампулах по 1 мл 1% и 2% раствора. Детям до 2 лет омнопон не назначают. От 2 до 7 лет подкожно вводят 0,1 мл 1% раствора на 1 год жизни, детям 8...10 лет — 0,6 мл, старше 10 лет — 0,75 мл 1% раствора.

**Кодеин (метилморфин)** — алкалоид опиоидов. Отличается от морфина значительно более слабым средством к «опиатным» рецепторам. Анальгетический эффект кодеина слабо выражен; не исключено, что этот эффект обусловлен действием не самого кодеина, а морфина, в который превращается около 10% введенной дозы кодеина. Отличие кодеина от морфина состоит также в более медленной биотрансформации первого в печени. Вследствие этого инактивация кодеина при первом прохождении печени после всасывания препарата значительно менее интенсивна, чем таковая морфина. Благодаря меньшей выраженности «метаболизма первого прохождения» эффективность принятой внутрь дозы кодеина составляет  $\frac{2}{3}$  от эффективности той же дозы, введенной инъекционным путем (у морфина это соотношение составляет 1:3—1:5).

Известно, что кодеин слабо связан с белками плазмы крови — всего на 7%, и имеет

$t_{1/2}$ , равный 3...4 ч. Выводится кодеин с мочой, главным образом в виде неактивных метаболитов. Кодеин значительно меньше, чем морфин, угнетает дыхание, меньше тормозит деятельность желудочно-кишечного тракта, хотя запоры вызывать может. Применяют кодеин главным образом для подавления кашля, а вместе с неиаркотическими анальгетиками — при головных болях, невралгиях. Детям до 2 лет кодеин не назначают. После 2 лет назначают по 0,001...0,0075 г на прием в зависимости от возраста.

Кодеина фосфат, содержащий 80% кодеина-основания, назначают, начиная с 6-месячного возраста, по 0,002...0,01 г на прием в зависимости от возраста.

**Промедол (тримеперидин гидрохлорид)** — синтетический аналог морфина. Промедол является сильным анальгетиком, хотя уступает морфину по интенсивности и длительности анальгетического эффекта. Прием промедола внутрь вызывает анальгетический эффект всего в 1,5—2 раза слабее, чем инъекционное введение той же дозы. Промедол отличается от морфина наличием умеренного спазмолитического действия на гладкую мускулатуру внутренних органов и усилением сокращений матки, а также тем, что в терапевтических дозах не оказывает влияние на плод.

Промедол выпускают в порошке, таблетках по 0,025 г, в ампулах и шприц-тюбиках по 1 мл 1% и 2% раствора. Детям старше 2 лет промедол назначают по 0,003...0,01 г на прием (внутрь и в инъекциях). При спастических болях промедол комбинируют с препаратами группы атропина и миотропными спазмолитиками.

**Пентазолин (лексир, фортрал, талвин)** — синтетический препарат, оказывающий морфиноподобное и одновременно антагонистическое по отношению к морфину действие. Он оказывает более слабое, чем морфин, анальгезирующее действие; в значительно меньшей степени, чем морфин, угнетает дыхательный центр и спазмирует кишечник. Пентазолин повышает артериальное давление, давление в системе легочной артерии и в левом желудочке сердца. Как и морфин, пентазолин подвергается интенсивной биотрансформации при первом прохождении через печень. С белками плазмы крови пентазолин связан больше, чем морфин, — на 60...70%; несмотря на это, он имеет и существенно больший, чем морфин, объем распределения — около 5 л/кг. Период полувыведения пентазолина из крови составляет 2 ч.

Применяют пентазолин по тем же показаниям, что и морфин. Выпускают препарат в таблетках или драже по 0,05 г пентазолина

гидрохлорида и в ампулах по 1 и 2 мл, содержащих соответственно 0,03 и 0,06 г пентазолина лактата. Детям от 1 до 12 лет пентазолин назначают подкожно или внутримышечно по 1 мг/кг (не более), а внутривенно — по 0,5 мг/кг. Внутрь назначают детям 6...12 лет по 0,025 г через 3...4 ч. Детям в возрасте от 1 до 6 лет препарат предпочитают вводить парентерально. При повторном внутримышечном введении необходимо менять места инъекций, чтобы избежать возможного затвердения мягких тканей. Не следует вводить пентазолин в одно и то же место в ампулах и в ампулах по 1 и 2 мл, содержащих соответственно 0,03 и 0,06 г пентазолина лактата. Детям от 1 до 12 лет пентазолин назначают подкожно или внутримышечно по 1 мг/кг (не более), а внутривенно — по 0,5 мг/кг. Внутрь назначают детям 6...12 лет по 0,025 г через 3...4 ч. Детям в возрасте от 1 до 6 лет препарат предпочитают вводить парентерально. При повторном внутримышечном введении необходимо менять места инъекций, чтобы избежать возможного затвердения мягких тканей. Не следует вводить пентазолин в одно и то же место в ампулах и в ампулах по 1 и 2 мл, содержащих соответственно 0,03 и 0,06 г пентазолина лактата.

**Налорфин (анторфин)** — структурный аналог морфина, являющийся специфическим антагонистом наркотических анальгетиков, с которыми он конкурирует за связывание с энкефалиновыми («опиатными») рецепторами. Вытесняя из связи с рецепторами морфин и морфиноподобные препараты, налорфин уменьшает вызываемые ими аналгезию, угнетение дыхания, влияние на гладкую мускулатуру и др.

Налорфин, как описанный ранее пентазолин, является не только антагонистом, но и частичным агонистом морфина. Однако если у пентазолина агонистические эффекты выражены очень сильно, то у налорфина способность вызывать аналгезию, пристрастие, угнетать дыхание, хотя и есть, но проявляется несущественно. Синтезированы и используются за рубежом избирательные («полные») антагонисты морфина, например налоксон, левалорфан. Налорфин применяют в качестве antidote при отравлениях наркотическими анальгетиками или при повышенной чувствительности к ним. Самостоятельное (не на фоне наркотических анальгетиков) введение налорфина приводит к разному снижению слабого анальгетического эффекта, который не может быть использован. При этом возможно возникновение возбуждения, тревожного состояния, галлюцинаций у больного.

Выпускают налорфин в ампулах по 1 мл 0,5% (для взрослых) и по 0,5 мл 0,05% (для новорожденных) раствора. Вводят внутривенно (наиболее эффективно), внутримышечно и подкожно. Взрослым (в том числе рожающим при опасности угнетения дыхания у новорожденного) вводят 1...2 мл 0,5% раствора; рожающим — подкожно, за 10 мин до родов, однократно. При отравлениях наркотическими анальгетиками инъекции можно повторять, если препарат неэффективен, через 10...15 мин, не превышая общую дозу 0,04 г (8 мл 5% раствора). Новорожденным в пупочную вену вводят 0,2...0,5 мл 0,05% раствора; при необходимости инъекции повторяют с промежутками в 1...2 мин. Общая доза не должна превышать 0,0008 г (0,8 мг).

## Глава 8. ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Воспаление состоит из трех последовательно развивающихся фаз: альтерации, экссудации и пролиферации. Каждая из этих фаз — сложный процесс, осуществляемый с участием большого числа различных клеток (лейкоцитов, лимфоцитов, макрофагов) и разнообразных химических веществ.

Очень большую роль в этих процессах играют вещества, образуемые как клетками поврежденных тканей, так и плазматическими белками. Такие вещества называют медиаторами воспаления. Из них особенно важны гистамин, серотонин (немедленно освобождающиеся из гранул тучных клеток, базофилов, зоинофилов), а также кинины (длительно секретирующиеся макрофагами или образующиеся из кининогенов плазмы), анафилотоксины —  $C_3a$ ,  $C_5a$  (компоненты системы комплемента); продукты деградации фибрина (6A, 6D), продукты метаболизма арахидоновой кислоты (простагландины и лейкотриены). Сама арахидоновая кислота освобождается из фосфолипидов клеточных мембран поврежденных тканей под влиянием фермента фосфолипазы  $A_2$ .

Все названные вещества либо сами, либо активируя освобождение вторичных медиаторов (в том числе опять-таки гистамина, например, анафилотоксинами) влияют на сосуды в очаге воспаления, вызывая вазодилатацию (гистамин, серотонин, брадикинин, простагландины) и повышая их проницаемость, т. е. гиперемию и экссудацию. В этих процессах важную роль играют простагландины — ПГ, особенно ПГЕ<sub>2</sub>, потенцирующие эффекты гистамина, серотонина, брадикинина не только на сосуды, но и на чувствительные нервные окончания в воспаленной ткани. Даже небольшие концентрации простагландина резко увеличивают и раздражение болевых рецепторов, и процессы экссудации.

Завершает воспалительный процесс фаза пролиферации, в которой наибольшую роль играют макрофаги и лимфоциты. Макрофаги ликвидируют продукты распада тканей; некоторые из этих клеток могут превратиться в фибробласты, образующие компоненты соединительной ткани и стенок мелких сосудов, восполняя дефицит тканей. В этом процессе существенную роль играют химические вещества — медиаторы пролиферации.

При несовершенстве регуляторных механизмов процессы воспаления становятся чрезмерными, протекают длительно, захватывают соседние участки тканей, повреждают их структуру и функцию, т. е. возникает гиперергическое воспаление. При хроническом воспалении, например при ревматизме, можно наблюдать все три фазы воспаления одновременно. Для прекращения этого процесса и назначают противовоспалительные средства.

В развитии этих процессов, в частности при ревматоидном артрите, ключевую роль играет система моноцитов — макрофагов и

продуцируемые ими монокины — особенно интерлейкин-1 (ИЛ-1). Эти факторы стимулируют пролиферацию синовиальных клеток и продукцию ими нейтральных протеолитических ферментов (коллагеназы и эластазы) и простагландина Е. Названные протеолитические ферменты разрушают интерстициальный коллаген хрящевой и костной ткани, что приводит к их деструкции. Освобождающиеся компоненты коллагена могут стать аутоантигенами, которые «запускают» аутоаллергический процесс, приводящий к дальнейшему повреждению тканей сустава. К тому же коллаген и продукты его деградации активируют хемотаксис моноцитов и фибробластов, пролиферацию и миграцию клеток, освобождение простагландинов и монокинов, продукцию коллагеназы фибробластами и синовиальными клетками. Интерлейкин-1 активизирует пролиферацию Т-лимфоцитов (в присутствии антигенов), фибробластов, продукцию лимфокина — интерлейкина-2 Т-лимфоцитами, который, в свою очередь, стимулирует пролиферацию других Т-лимфоцитов. Простагландин Е<sub>2</sub> тормозит продукцию этого интерлейкина-2. Под влиянием Т-хелперов увеличивается продукция иммуноглобулинов В-лимфоцитами; они, вступая в комбинацию с антигенами, образуют иммунные комплексы. Полиморфно-ядерные лейкоциты, содержащиеся в большом количестве в синовиальной жидкости таких суставов, являются источником лизосомальных ферментов, также повреждающих ткани. В результате происходит разрывание патологического процесса. На него многие нестероидные противовоспалительные средства не оказывают положительного влияния.

В нормальной синовиальной ткани образуются ингибиторы протеолитических ферментов, прекращающие активность коллагеназы и эластазы, но в синовиальной оболочке суставов, пораженных ревматоидным процессом, этих ингибиторов либо нет, либо их очень мало.

Противовоспалительные средства делят на несколько групп. Различают: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) быстрого действия, ликвидирующие обычный воспалительный процесс; стероидные противовоспалительные средства — глюкокортикоиды, применяемые для ликвидации воспаления любого происхождения; противоревматические средства медленного действия, применяемые для лечения воспаления аутоаллергического характера.

### НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

К этой группе средств относят: производные салициловой кислоты (ацетилсалициловая кислота, натрия салицилат, метиловый эфир салициловой кислоты), пиразолона (бутаднон),

нидола (индометацин), антраидиновой кислоты (мефеновая кислота и ее натриевая соль), пропионовой кислоты (ибупрофен, напроксен), фенилуксусной кислоты (вольтарен, диклофенак-натрий) и оксикамов (пироксикам)<sup>1</sup>.

**Фармакодинамика.** Все названные препараты способны ограничить развитие экссудативной и пролиферативной фаз воспаления. На фазу альтерации они влияют мало.

Наиболее существенное значение в механизме их действия имеют ингибирование циклооксигеназы (ЦОГ) и подавление синтеза из арахидиновой кислоты провоспалительных простагландинов (преимущественно  $PG_{E_2}$ ), потенцирующих активность медиаторов воспаления — гистамина, серотонина, брадикинина. Таким образом НПВС уменьшает участие этих медиаторов в развитии патологического процесса. Угнетением синтеза простагландинов объясняется способность НПВС подавлять боль, снижать лихорадочную температуру тела. Подавление ЦОГ приводит к утилизации арахидиновой кислоты по липоксигеназному пути и к повышению образованию лейкотриенов, в том числе меленино — реагирующей субстанции анафилаксина, вызывающей сужение сосудов и ограничивающей экссудацию. Весьма важную роль в противовоспалительном действии средств этой группы играет их способность тормозить свободнорадикальные реакции, подавлять этим активность свободных радикалов кислорода, которые, повреждая клеточные мембраны в очаге воспаления, способствуют его распространению и прогрессированию.

**Салицилаты.** Основным препаратом этой группы является ацетилсалициловая кислота (аспирин).

**Фармакокинетика.** Принимают ее внутрь. Она удивительно быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Прием пищи несколько замедляет этот процесс, но не снижает его полноту. Во время всасывания ацетилсалициловая кислота подвергается пресистемной элиминации в стенке кишечника и в печени (пронсходит ее деацетилирование); всасывающаяся кислота также очень быстро подвергается деацетилированию специальными эстеразами. Поэтому  $t_{1/2}$  самой ацетилсалициловой кислоты в плазме крови всего 15...20 мин. Затем в организме циркулирует и проникает в ткани анион салициловой кислоты — салицилат или салициловая кислота. Их максимальное содержание в сыворотке крови после приема одной дозы препарата возникает через 2 ч.

Освобождающийся остаток уксусной кислоты ацетилирует белки, в том числе ферменты, гликопротеины, липопротеины, везде, где вступает с ними в контакт: в слизистой

оболочке желудка, в плазме крови, в тромбоцитах, в почках, печени, в очаге воспаления. Этот процесс ацетилирования и имеет основное значение в механизме как противовоспалительного действия этой кислоты, так и ее нежелательных эффектов. Сама салициловая кислота оказывает значительно меньшее противовоспалительное действие, о чем свидетельствует малая терапевтическая эффективность натрия салицилата.

Ацетилсалициловая кислота с белками плазмы крови почти не связывается, а салицилат связи с ними (преимущественно с альбуминами) на 75...90% при приеме небольших доз. С увеличением дозы и концентрации салицилата в крови доля связанной фракции возрастает. Уровень свободной фракции (легко проникающей в ткани) может колебаться в больших пределах. После достижения постоянного терапевтического уровня в плазме (150...300 мкг/мл), что отмечают через 1...2 дня приема препарата, небольшое увеличение дозы может привести к непропорциональному увеличению уровня общего и особенно свободного салицилата в сыворотке. Особенно легко это явление наблюдают у детей первых лет жизни; оно связано с насыщением салицилатами и белков плазмы крови, и ферментов, участвующих в их биотрансформации.

Свободная фракция салицилатов возрастает у больных со сниженным уровнем белка в плазме крови, например при ревматоидном артрите. Сам процесс связывания салицилата с белками плазмы этих больных не отличается от такового у других людей, несмотря на изменение аминокислотного состава их альбуминов.

У новорожденных детей салицилаты могут вытеснить билирубин из его связи с «рыхлыми» местами (его связывающая) альбуминов, чем способствуют развитию билирубиновой энцефалопатии.

Из плазмы крови в ткани проникают неионизированные целые молекулы салициловой кислоты, обычно они составляют небольшой процент от циркулирующих в крови салицилатов, преимущественно находящихся в виде аннона. При возникновении же ацидоза (в условиях обезвоживания, лихорадки, гипоксии и пр.) большая часть салицилатов превращается в неионизированную кислоту, легко проникающую в ткани, в том числе в мозг.

В обычных условиях салицилаты довольно легко проникают во многие ткани и жидкости организма, в том числе в синовиальную, цереброспинальную, перитонеальную жидкость. В синовиальной оболочке пораженного ревматоидным процессом сустава свободная фракция салицилата содержится в такой же концентрации, как и в плазме крови. При наличии гиперемии, отека салицилаты быстро проникают в полость сустава. Напротив, при преобладании пролиферативной фазы воспаления, при гиперплазии, утолщении синовиальной оболочки, интенсивной инфильтрации субсинавиальной ткани проникновение салицилатов

<sup>1</sup> Амидопирин, анальгин, фенацетин и парацетамол, ранее также относимые к НПВС, теперь рассматривают лишь как жаропонижающие и неаналгетические анальгетики, так как противовоспалительный эффект у них либо отсутствует (фенацетин, парацетамол), либо выражен слабее, чем у других препаратов.

в полость сустава происходит очень медленно. Максимальная концентрация салицилатов в тканях возникает, как и в плазме крови, — через 2 ч. В небольших количествах салицилаты обнаруживают в мозговой ткани (при нормальном кислотно-основном состоянии); в желчи, поте, фекалиях обнаруживают лишь их следы.

Биотрансформация салицилатов в основном происходит в печени, где образуются: салицилуровая кислота (конъюгат с глицином), два вида глюкуроидов и небольшие количества гентизиновой кислоты (дигидробензойной). Эти метаболиты обнаруживают во многих тканях и в моче. Экскреция салицилатов осуществляется преимущественно путем активной секреции в канальцах почек либо в виде неизмененного салицилата (60%), либо в виде указанных метаболитов. Выведение неизмененного салицилата очень вариабельно и зависит от pH мочи. При ее подщелачивании в моче возрастает ионизирование салицилатов, в таком состоянии они плохо реабсорбируются. В результате доля салицилатов, выводимых в неизмененном виде, возрастает до 85%. При подкислении мочи увеличивается количество хорошо реабсорбирующихся целых молекул салицилата, тогда его выведение с мочой падает до 10%. Это отражается и на скорости выведения салицилатов с мочой. При подщелачивании ее (до pH 8) выведение ускоряется в 4 раза (по сравнению с pH мочи 7), а при подкислении (до pH 6) экскреция замедляется. Из сказанного ясно значение щелочных препаратов (гидрокарбоната натрия, борма) при лечении нитоксикаций салицилатами.

Скорость экскреции салицилатов зависит от их дозы: при приеме небольших доз — 2...3 г, а при приеме больших доз или при кумуляции  $t_{1/2}$  может возрастать до 15...30 ч. Поэтому при отравлениях элиминация салицилатов из организма происходит очень медленно. Задержка выведения может быть и при нарушении функции почек.

При интенсивном выведении салицилатов с щелочной мочой нарушается реабсорбция мочевой кислоты в канальцах почек и возрастает ее выведение; к тому же при щелочных величинах pH мочевая кислота лучше растворится и не выпадает в осадок, что уменьшает опасность образования конкрементов в мочевыводящих путях.

Начинается противовоспалительный эффект ацетилсалициловой кислоты после достижения в тканях постоянного уровня салицилатов, т.е. через 1...2 дня. У больного уменьшаются боль, экссудативные явления (в суставах — припухлость, отечность). Эффект сохраняется в период применения препарата. Острое воспаление (например, в верхних дыхательных путях) может быть полностью подавлено за несколько дней. Если же воспаление хроническое (ревматизм), то прием препарата должен быть длительным, так как воспалительный процесс в этих случаях постоянно поддерживается, а процесс альтерации салицилаты не угнетают. Поэтому клини-

чески важно сочетание салицилатов с ингибиторами альтеративного процесса: с глюкокортикоидами или с противоревматическими препаратами медленного действия.

После отмены препарата эффект может исчезнуть через 2...3 сут, если концентрация салицилатов в плазме крови была невелика (меньше 10 мг/дл). При назначении высоких доз эффект исчезает медленнее.

Салицилаты быстро проходят через плаценту к плоду. У новорожденного их элиминация осуществляется медленнее, чем у взрослых. С молоком салицилаты выводятся, но в небольших количествах и при однократном приеме матерью они существенно не сказываются на состоянии ребенка. Однако длительный прием салицилатов может вызвать их кумуляцию в организме ребенка и привести к развитию у него нежелательных эффектов.

**Показания к применению.** Ацетилсалициловую кислоту в основном применяют в качестве жаропонижающего и анальгетического средства, а также в качестве противовоспалительного препарата при ревматизме, воспалительных процессах в дыхательных путях.

Следует, однако, отметить, что во время острых вирусных заболеваний у детей до 12 лет (грипп, ветряная оспа и пр.) ацетилсалициловую кислоту назначать нельзя из-за опасности спровоцировать синдром Рейе.

**Нежелательные эффекты.** Наиболее частым осложнением при применении ацетилсалициловой кислоты является раздражение слизистой оболочки желудка (следствие подавления синтеза цитопротекторных простагландинов), развитие эрозий, иногда со скрытым или явным (вплоть до профузного) кровотечением. Одновременный прием парацетамола (не оказывающего противовоспалительного действия) ограничивает развитие названного осложнения. Механизм этого явления не совсем ясен.

Частым осложнением являются геморрагии — следствие ингибирования салицилатами агрегации тромбоцитов и антагонизма по отношению к витамину К, необходимому для активации протромбина, проконвертина, IX и X факторов свертывания крови, а также для поддержания нормальной структуры сосудистой стенки. Поэтому при применении салицилатов не только нарушается свертывание крови, но возрастает и ломкость сосудов. Для предупреждения или устранения названного осложнения применяют препараты витамина К. Наиболее распространенным из них является викасол, но рациональнее применение в данном случае фитоменадиона (коахиона, мевестоина) — аналога витамина К<sub>1</sub>, быстрее всасывающегося, более эффективного и менее токсичного. Одновременно следует назначить и вещества, снижающие проницаемость сосудистой стенки и нормализующие ее функцию, — этмзилат (дицинон), препарат витамина Р — рутин.

Назначение салицилата лицам, страдающим бронхиальной астмой или обструктив-

ными бронхитами, может сопровождаться учащением приступов бронхоспазма — следствие подавления синтеза спазмолитических простагландинов и преимущественного образования лейкотриенов, в том числе медленнореагирующей субстанции анафилаксии из их общего предшественника — арахидоновой кислоты.

У отдельных больных могут быть гипогликемические состояния — следствие подавления синтеза ПГЕ и устранения этим его тормозящего влияния на освобождение инсулина из  $\beta$ -клеток островковой ткани поджелудочной железы.

Прием ацетилсалициловой кислоты детьми во время ОРВИ или гриппа увеличивает опасность развития у них синдрома Рейе, характеризующегося глубоким поражением функций ЦНС и печени и высокой летальностью (до 30...40%).

Опасен прием салицилатов детьми, находящимися в состоянии гипоксии, обезвоживания, лихорадки, так как у них эти состояния обычно сопровождаются развитием ацидоза, облегчающего попадание салицилатов в мозг и развитие интоксикации.

У ребенка появляются шум в ушах, ослабление слуха, беспокоество; в более тяжелых случаях — галлюцинации, бессознательное состояние, судороги. Одновременно нарушается дыхание — результат стимуляции структур, регулирующих его; оно становится глубоким и частым (типа дыхания Куссмауля), что ведет к удалению углекислоты и к развитию дыхательного алкалоза, преимущественно у старших детей. У детей раннего возраста алкалоз — очень кратковременный (и даже может совсем отсутствовать), быстро сменяющийся метаболическим ацидозом, связанным с угнетением салицилатами цикла трикарбоновых кислот, накоплением органических кислот (в том числе жирных) и кетоновых тел. В токсических дозах салицилаты ускоряют гликогенолиз и тормозят неоглюкогенез. В результате при острой интоксикации салицилатами нередко обнаруживают гипергликемию (обычно не превышающую 16,5 ммоль/л, т. е. 300 мг/100 мл, чем это состояние отличается от диабетической комы) и глюкозурию.

Для борьбы с отравлением, помимо отмены препарата, промывания желудка, введения активированного угля, назначения солевого слабительного, клизмы, необходимо наладить форсирование диуреза, сочетающегося (при наличии ацидоза) с вливанием 2...4% раствора натрия гидрокарбоната (200...250 мг/кг) для ускорения выведения салицилатов почками. Назначение фуросемида обычно не способствует ускорению элиминации салицилатов, так как его диуретический эффект зависит от активности ПГ в почках, а их образование подавлено салицилатами. Для ускорения обезвреживания салицилатов в печени производят внутривенное вливание 20% раствора глюкозы (20...30 мл/кг в сутки), преднизолона (2...3 мг/кг в сутки). При наличии судорог — диазепам (0,3...0,5 мг/кг), при гипоксии — кислородотерапия и пр.

**Взаимодействие.** Для улучшения противовоспалительного эффекта при ревматизме салицилаты сочетают с глюкокортикоидами. Это способствует более быстрой ликвидации воспалительного процесса, ограничению развития пороков сердца (стеноза или недостаточности клапанов). Однако глюкокортикоиды ускоряют элиминацию (биотрансформацию) салицилатов и снижают их концентрацию в крови и тканях.

Сочетание с парацетамолом, как упомянуто выше, предотвращает повреждающее влияние салицилатов на слизистую оболочку желудка. Антиацитиды, как системные (натрия гидрокарбонат), так и несистемные (препараты алюминия, кальция, магния), подщелачивают мочу и ускоряют выведение с ней салицилатов, снижая их эффективность. Одновременный прием антикоагулянтов — антиагонистов витамина К (дикумарина, фенилина и пр.) — или антиагрегантов (дипиридамола) может привести к опасной геморрагии.

Гипогликемизирующие препараты — производные сульфанилмочевинны (бутамид, цикламид и пр.) на фоне ацетилсалициловой кислоты вызывают более выраженный эффект, так как нарушается их экскреция канальцами почек, снижается связывание с белками плазмы крови и увеличивается (под влиянием салицилатов) освобождение инсулина.

Ацетилсалициловая кислота удлиняет  $t_{1/2}$  пеинциллина, так как конкурирует с ним за выведение канальцами почки.

Ацетилсалициловая кислота снижает связывание с белками плазмы крови метотрексата, экскрецию его канальцами почек, в результате уменьшается его элиминация, повышается концентрация в крови и опасность интоксикации им. Салицилаты угнетают урикозурический эффект антураина.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Выпускают ацетилсалициловую кислоту в таблетках по 0,1 г (для детей), по 0,25 и 0,5 г. Принимают их внутрь, после еды. Таблетки по 0,25 г назначают детям после 5 лет. Обычная суточная доза ацетилсалициловой кислоты — 0,15...0,2 г на 1 год жизни, 30...40 мг/кг в сутки; дают ее на 3—6 приемов. Длительность курса лечения зависит от характера заболевания.

**Натрия салицилат** дает жаропонижающий эффект, составляющий лишь 60% от такового ацетилсалициловой кислоты; еще слабее его анальгетический и противовоспалительный эффекты, поэтому его применяют редко.

**Метилвый эфир салициловой кислоты** применяют местно для втирания в пораженные патологическим процессом суставы, мышцы. Он быстро проникает в глубь соответствующих тканей и всасывается в кровь (через 15 мин), превращаясь затем в анйон салициловой кислоты. При втирании больших количеств или слишком часто может развиться острая интоксикация салицилатами.

**Бутамид** — активное противовоспалительное средство, но высокая токсичность не позволяет назначать его длительно.

**Фармакокинетика.** Бутадiong быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта при приеме внутрь. Максимальная концентрация в плазме крови возникает через 2 ч. Из прямой кишки всасывается лишь 50% введенной дозы. В плазме крови 98...99% его связано с белками. В тканях его концентрация обычно меньше, чем в плазме крови. В синовиальной оболочке — 55...80% от уровня в крови. В тканях сустава он задерживается на длительное время, обнаруживаясь после отмены препарата на протяжении 3 нед.

В организме он подвергается биотрансформации, преимущественно в печени; в неизмененном виде почками выводится всего 1% введенной дозы. Бутадiong сначала подвергается окислению, а затем превращается в глюкуроиды, удаляемые в основном почками и мисмою (9%) с желчью в кишечник.

Период полуделимации бутадiongа в среднем 60...80 ч, но существуют очень большие индивидуальные различия и даже колебания у одного и того же человека в разных ситуациях. Так у детей до 8 лет  $t_{1/2}$  меньше, чем у взрослых. При почечной недостаточности выведение бутадiongа замедляется, чему способствует и меньшая фракция связанного с белками препарата (вследствие меньшего содержания белка в плазме крови).

При патологии печени тоже снижен процент связанной фракции бутадiongа, но  $t_{1/2}$  не меняется.

**Показания к применению.** Бутадiong в основном применяют при воспалительных процессах во внесуставных тканях (бурсит, тендовагинит, капсулит, синовит), преимущественно ревматического происхождения. Применяют его при первичных фиброзах, тромбофлебитах, том числе геморроидальных вен, перикардитах.

**Нежелательные эффекты.** Принимать его следует детям не больше 7...10 дней, так как при более длительном приеме высока опасность возникновения тяжелых осложнений. Среди них наиболее часто встречаются нарушения структуры и функции слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Это связано не только с угнетением синтеза цитопротекторных простагландинов, но и с прямым нарушением синтеза белка.

При приеме бутадiongа уменьшается диурез, могут появиться отеки. Задержка жидкости в организме может спровоцировать припадки эпилепсии. Прием в течение 2...3 мес может привести к тяжелым нарушениям кровообращения: к апластической анемии и к агранулоцитозу. Бутадiong противопоказан детям с язвенной болезнью, гастритами, заболеваниями печени, почек, с эпилепсией.

**Взаимодействие.** Бутадiong усиливает антикоагулянтный эффект антагонистов витамина К (дикумарина, фенилина), не только вытесняя их из связи с белками крови, но и угнетая их биотрансформацию в печени. Он усиливает выраженность гипогликемии, вызываемой производными сульфаниламидов (бутамид и пр.). Он задерживает выведение амидопи-

рина, пенициллина, ПАСК, способствует их кумуляции в организме.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Бутадiong выпускают в таблетках по 0,03 и 0,05 г (для детей), а также по 0,15 г. Принимают его внутрь, после еды. Первые 2...3 дня лечения его назначают в суточной дозе 10...15 мг/кг, а затем переходят на поддерживающие дозы — 5...8 мг/кг в сутки. Суточную дозу делают из 3—4 приема.

**Индометацин (индодил, метиндол).** Фармакокинетика. Применяют его обычно через рот. Он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта; прием пищи несколько задерживает всасывание, но не снижает его биодоступность. Максимальная концентрация в крови обычно возникает через 4...5 ч, но существуют очень большие индивидуальные различия в скорости всасывания препарата. У недоношенных детей биодоступность после приема через рот составляет лишь 13% принятой дозы, и максимальная концентрация в крови у них возникает через 0,6...6 ч. При ректальном введении максимальная концентрация в крови несколько меньше, чем после приема внутрь, и достигает максимума позже.

В плазме крови индометацин на 97...99% связан с белками крови. В ткани поступает медленно, в том числе и в синовиальную жидкость; в ликворе его обнаруживают в очень небольших концентрациях. Через плаценту он проникает хорошо, а в молоке лактирующих женщин обнаруживают лишь следы индометацина.

Элиминация его осуществляется преимущественно путем биотрансформации в печени, где он подвергается метилированию, деацетилированию и глюкуроидации; лишь 5...10% его выводится с мочой в неизмененном виде.  $t_{1/2}$  индометацина очень вариабелен — от 1 до 16 ч у разных детей, и даже могут быть колебания у одного и того же ребенка. В значительной степени это связано с тем, что глюкуроиды индометацина выводятся с желчью в кишечник, где под влиянием  $\beta$ -глюкуроидазы индометацин может снова освободиться и всосаться (т. е. он участвует в энтерогепатической циркуляции). При этом выводимый с желчью препарат может задерживаться в желчном пузыре на разное время у одного и того же человека.  $t_{1/2}$  индометацина у недоношенных детей удлинено и колеблется от 1 до 90 ч, а у доношенных новорожденных составляет в среднем 14,7 ч.

При патологии почек может произойти некоторое накопление конъюгированной формы индометацина (глюкуроида), но возрастает и выведение этого метаболита с фекалиями.

**Показания к применению.** Индометацин широко используют при экссудативных формах воспаления, ревматизме, диссеминированных заболеваниях соединительной ткани (диссеминированная красная волчанка, склеродермия, узелковый периартериит, дерматомиозит), а также при деформирующем остеоартрозе, псориатической артропатии, подагре, при воспалительных заболеваниях почек различного проис-

хождения, в том числе при наличии аллергических компонентов в патогенезе, например при хроническом гломерулонефрите. Здесь имеет значение способность индометацина ингибировать систему комплемента.

В зависимости от тяжести заболевания терапевтический эффект развивается с разной скоростью. При ревматизме, например, боли исчезают быстро — в течение нескольких дней, на второй неделе улучшается общее состояние, исчезают скованность суставов, их припухлость, затем исчезают и другие признаки заболевания. При ревматоидном артрите терапевтический эффект возникает медленно, через несколько недель ежедневного приема.

Индометацин применяют в качестве средства, ускоряющего закрытие функционирующего артериального протока у недоношенных детей.

**Нежелательные эффекты.** В большей степени, чем для ацетилсалициловой кислоты, для индометацина характерны: повышенная секреция кислого желудочного сока, сопровождающаяся возникновением болей, рвоты, поноса, иногда желудочно-кишечными кровотечениями, эрозиями слизистой оболочки желудка, обострением язвенной болезни или гиперацидного гастрита. Наиболее вероятны и тяжелы эти осложнения у детей до 7 лет. Прием индометацина может сопровождаться замедлением свертывания крови, преимущественно из-за торможения агрегации тромбоцитов. Это осложнение менее выражено, чем от ацетилсалициловой кислоты. У больных может быть задержан диурез, что сопровождается развитием отеков. Иногда возникает бронхоспазм, но реже, чем при приеме салицилатов. Частым осложнением является головная боль. Все названные осложнения в основном связаны с ингибированием синтеза простагландинов.

Для ограничения желудочно-кишечных расстройств индометацин рекомендуют принимать во время или после еды, запивать молоком. При ректальном введении индометацина в виде свечей раздражение слизистой оболочки желудка наблюдают в меньшей степени (что отчасти является следствием худшего всасывания препарата).

Индометацин не рекомендуют назначать детям до 7 лет. Он противопоказан детям с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, с гиперацидным гастритом, а также беременным женщинам.

Индометацин иногда используют в акушерской практике для подавления преждевременно начавшихся сокращений беременной матки, так как он ингибирует синтез простагландинов, стимулирующих сокращения матки. Однако применение препарата по этому показанию еще недостаточно разработано, не определены в должной мере режим назначения и дозы индометацина. Его прием при преждевременных родах может сопровождаться либо закрытием артериального протока у плода, приводя к внутриутробной его гибели, либо к выраженному сужению просвета арте-

риального протока и к тяжелым нарушениям гемодинамики. В этом случае возникает гипертрофия мышечной стенки легочных сосудов, и ребенок рождается с тяжелой гипертензией в малом круге кровообращения, нарушающей деятельность сердца и нередко заканчивающейся гибелью ребенка.

**Взаимодействие.** Одновременный прием препаратов алюминия (алмагель) угнетает всасывание индометацина из кишечника и снижает его уровень в плазме крови; прием же гидрокарбоната натрия, напротив, ускоряет этот процесс и приводит к более раннему появлению максимальной концентрации индометацина в крови.

Индометацин ограничивает диуретический эффект фуросемида, что также связано с ингибированием синтеза простагландинов, играющих существенную роль в механизме действия этого мочегонного. Поэтому вводить фуросемид для предотвращения задержки жидкости в организме индометацином (например, у недоношенных детей) необходимо до его приема. Лучше (фуросемид) предотвращает задержку мочеотделения, вызванную индометацином, у недоношенных детей внутривенное введение дофамина, а в другие возрастные периоды — осмодиуретики или тиазиды.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Выпускают индометацин в виде капсул и драже по 0,025 г и в виде свечей по 0,05 г. Внутри принимают его 3 раза в день, после еды, запивая молоком. Ректально вводят 2 раза в день. Внутри назначают его в дозе 3...4 мг/кг в сутки. Курс лечения зависит от характера заболевания. При острых процессах — сравнительно недолго, а при ревматоидном артрите и других тяжелых процессах — длительно, иногда несколько месяцев.

**Мефенамовая кислота. Фармакокинетика.** Всасывается мефенамовая кислота из желудочно-кишечного тракта быстро и полностью. Максимальная концентрация в крови возникает через 2 ч, при ректальном введении всасывается хуже. В плазме крови почти вся кислота находится в связанном состоянии с белками.

В организме она подвергается биотрансформации, превращаясь сначала в два окисленных метаболита, подвергающихся затем глюкуронизации и выводившихся почками (50% введенной дозы). Часть препарата (20%) в виде окисленных метаболитов выводится с желчью.  $t_{1/2}$  мефенамовой кислоты — 3...4 ч.

**Показания к применению.** Применяют мефенамовую кислоту при лечении ревматизма, неспецифических инфекционных полиартритов, при болях в суставах и мышцах разного происхождения, при головной боли. Анальгетическое ее действие больше выражено, чем противовоспалительное. Жаропонижающее действие мефенамовой кислоты равно или несколько сильнее такового ацетилсалициловой кислоты.

При применении мефенамовой кислоты возникает меньше нежелательных эффектов, чем от других НПВС, поэтому ее нередко

назначают при их непереносимости. Все же длительный ее прием может сопровождаться тошнотой, рвотой, болями в животе, обострением язвенной болезни. Поэтому мефенामовая кислота противопоказана детям с язвенной болезнью, тифлоцидным гастритом. Ее нельзя сочетать с антикоагулянтами — антагонистами витамина К, так как она усиливает их эффект.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Выпускают в таблетках по 0,25 и 0,5 г. Назначают их внутрь после еды. Детям старше 5 лет — по 0,25 г 3–4 раза в день.

**Ибупрофен (бруфен).** Фармакокинетика. Всасывается из желудочно-кишечного тракта быстро и хорошо (больше 80% принятой дозы). Максимальная концентрация в плазме крови возникает через 0,5...1 ч. Прием во время еды или после нее задерживает его всасывание. В плазме крови он на 99% связан с белками. Он медленно проникает в полость сустава, но задерживается в синовиальной ткани, создавая в ней большие концентрации, чем в плазме крови, и медленно исчезая из нее после отмены. В организме он подвергается биотрансформации, превращаясь в три метаболита, выводимых почками. Только 1% принятой дозы выводится с мочой в неизменном виде.  $t_{1/2}$  ибупрофена — 2...2,5 ч. Для получения терапевтического эффекта необходимо частое введение препарата. По противовоспалительному действию он слабее индометацина.

**Показания к применению.** В основном его применяют для лечения больных с ревматоидным артритом, деформирующим остеоартрозом, анкилозирующим спондилитом, с ревматическим процессом различной локализации. Наибольший эффект возникает в начальной стадии воспалительного процесса. Ибупрофен — сильное жаропонижающее средство. Больные хорошо переносят препарат, хотя иногда и возникают явления диспепсии, аллергии.

**Взаимодействие.** Одновременный прием ацетилсалициловой кислоты снижает уровень ибупрофена в плазме крови. На активность антикоагулянтов — антагонистов витамина К — не влияет.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Выпускают ибупрофен в таблетках по 0,2 г. Принимают его 3–4 раза в день. Первую дозу назначают до еды, а остальные — после еды, чтобы задержать всасывание и удлинить эффект.

Суточная доза для детей: в начале лечения (2...3 дня) 10...20 мг/кг, а затем поддерживающая доза — 5...10 мг/кг. В качестве жаропонижающего средства у детей 2...12 лет его назначают в суточной дозе 30 мг/кг (в виде сиропа).

**Напроксен (напросин).** Фармакокинетика. Быстро и полностью всасывается из кишечника после приема внутрь. Максимальная концентрация в крови — через 2 ч. Прием пищи практически не влияет ни на скорость, ни на полноту всасывания препарата. После ректаль-

ного введения всасывается практически так же, как и при приеме внутрь (95% по сравнению с приемом таблеток).

В плазме крови на 97...99% связан с белками. Он быстро проникает в ткани и жидкостные организмы, в том числе в синовиальную жидкость. Через 3...4 ч после приема в этой жидкости его обнаруживают в концентрации, составляющей 50% от уровня в плазме крови. Отчетливый терапевтический эффект возникает при плазменной концентрации больше 50 мг/мл. В молоке у лактирующих женщин обнаруживают всего 1% от уровня препарата в сыворотке крови.

Напроксен подвергается биотрансформации в печени, в основном превращаясь в глюкуроиды (60%); 10% выводится с мочой в неизменном виде; с фекалиями экскретируется меньше 3% принятой дозы.  $t_{1/2}$  напроксена у детей 5...16 лет и взрослых — 12...15 ч, он не зависит ни от длительности введения препарата, ни от величины дозы. Учитывая медленное выведение из организма, препарат назначают 2 раза в день. При почечной недостаточности скорость выведения напроксена практически не меняется, так как возрастает его биотрансформация.

**Показания к применению.** Применяют его и как жаропонижающее средство (более эффективное, чем ацетилсалициловая кислота), и как противовоспалительное (менее эффективное, чем диклофенак-натрий).

Дети переносят препарат неплохо, хотя во время приема и могут быть такие *нежелательные эффекты*, как диспепсические явления (изжога, боли в животе), головная боль, потливость, аллергические реакции. Он может нарушить агрегацию тромбоцитов, но на активность неспрямых антикоагулянтов (антагонистов витамина К) практически не влияет.

Одновременный прием натрия гидрокарбоната ускоряет всасывание напроксена, так как возрастает его растворимость.

При одновременном приеме ацетилсалициловой кислоты уровень напроксена в плазме крови снижается. Гипогликемизирующий эффект производных сульфаниламочевина не изменяется.

Как и другие НПВС, напроксен противопоказан детям с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Выпускают его в таблетках по 0,25 г, назначаемых 2 раза в день. В качестве жаропонижающего его вводят в разовой дозе 7,5 мг/кг. Эффект длится до 10 ч. В качестве противовоспалительного средства его начинают принимать (2...3 дня) в суточной дозе 20...30 мг/кг, а затем переходят на поддерживающую дозу — 5...10 мг/кг в сутки. При почечной и гепатобилиарной дисфункции, а также при гипопротениемии дозу менять не надо.

**Диклофенак-натрий (вольтарен, ортофен).** Фармакокинетика. Быстро всасывается из кишечника после приема через рот; максимальная концентрация в плазме крови — через 2 ч. Он интенсивно подвергается пресистемной

элиминации, и только 60% принятой дозы попадает в систему кровообращения. Пища задерживает всасывание препарата, но не изменяет его полноту. Из прямой кишки всасывается так же, как и после приема через рот. В плазме крови он на 99% связан с белками.

У больных с ревматоидным артритом максимальная концентрация диклофенака меньше обычной. Это коррелирует с меньшим содержанием у них белка в плазме крови.  $t_{1/2}$  и биодоступность препарата у этих больных не отличаются от обычных.

Он довольно быстро проникает в синовиальную жидкость, и через 4 ч после приема через рот его концентрация в ней больше, чем в плазме крови. В печени он подвергается биотрансформации, превращаясь в окисленные метаболиты, выводящиеся затем почками. В неизмененном виде с мочой выводится лишь 1% введенной дозы. При тяжелой почечной недостаточности (с клиренсом креатинина меньше 3 мл/мин) выведение метаболитов диклофенака задерживается. В молоке лактирующей женщины его не обнаруживают.

**Показания к применению.** Диклофенак (вольтарен, ортофен) показан при воспалении любой локализации и этиологии, но преимущественно его применяют при ревматизме, ревматоидном артрите, некоторых других диффузных болезнях соединительной ткани.

**Нежелательные эффекты.** В первые дни приема возможно возникновение диспепсических явлений (отрыжка, рвота, понос), но у большинства детей они проходят самостоятельно.

Диклофенак-натрий, как и другие НПВС, противопоказан детям при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также при тяжелой почечной недостаточности, заболеваниях печени, беременным женщинам.

**Взаимодействие.** При одновременном назначении с ацетилсалициловой кислотой уровень диклофенака-натрия в плазме крови значительно снижен, что является результатом его вытеснения из связи с белками крови и более быстрого выведения с желчью в кишечник. На активность антикоагулянтов и гипогликемизирующих препаратов (производных сульфаниламочевныи, бигуанидов) практически не влияет. Он задерживает выделение лития из организма, снижая его почечный клиренс на 20% и повышая уровень в плазме крови на 25%. Поэтому одновременный их прием недопустим, так как возможно отравление литием.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Выпускают его в таблетках по 0,025 г. Назначают 3 раза в день во время или после еды.

В первые 2...3 дня лечения его вводят в назначаемой суточной дозе 1 мг/кг, а затем переходят на поддерживающую дозу 0,3...0,8 мг/кг в сутки. Курс лечения — 5...6 нед.

**Пироксикам** — новый препарат, по структуре существенно отличается от других НПВС.

**Фармакокинетика.** Пироксикам удовлетворительно всасывается из кишечника после приема внутрь. Максимальная концентрация

в крови возникает через 2...3 ч. Пища существенно задерживает его всасывание и слегка снижает биодоступность. Одновременный прием антацидов (содержащих алюминий, кальций) не влияет на эти процессы. После ректального введения всасывание происходит медленнее, и максимальная концентрация в плазме крови достигается лишь через 5...6 ч. Постоянный уровень в крови возникает через 7...9 дней приема препарата. Терапевтический эффект появляется при наличии концентрации в плазме крови выше 6 мкг/мл; при концентрации же меньше 5 мкг/мл подавление боли выражено значительно меньше.

В плазме крови он на 99% связан с белками. В синовиальную жидкость больных с ревматоидным артритом проникает хорошо, создавая в ней концентрацию, составляющую 40% от уровня в плазме крови.

Элиминация пироксикама в основном происходит путем биотрансформации, лишь 10% введенной дозы в неизмененном виде выводится с мочой. Сначала происходит его гидроксилирование, а затем глюкуронидация. Глюкуроныды могут выделяться с желчью в кишечник, из них может освободиться пироксикам и снова всосаться в кровь, т. е. происходит энтерогепатическая циркуляция вещества, поддерживающая концентрацию в плазме крови и создающая даже дополнительные максимумы в уровне препарата в крови — через 4; 6 и 10 ч.  $t_{1/2}$  препарата — самый длительный из всех НПВС: при кратковременном приеме — 36...60 ч, при длительном — до 70...75 ч. Поэтому его нужно назначать 1 раз в день. При почечной недостаточности  $t_{1/2}$  не возрастает, а укорачивается (вероятно, из-за быстрого выведения с фекалиями).

**Показания к применению.** В основном его назначают при ревматоидном артрите, остеоартрите и анкилозирующем спондилите.

**Взаимодействие.** Ацетилсалициловая кислота мало влияет на фармакокинетику пироксикама. Одновременный прием его с антикоагулянтами опасен, так как он потенцирует их активность. Во время приема препарата могут развиваться также же осложнения, как и от других НПВС, — диспепсия, изредка геморрагии. Однако эти нежелательные реакции встречаются реже, чем от других препаратов этой группы.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Назначают пироксикам внутрь, 1 раз в день. Первые 2—3 дня по 0,5...1 мг/кг (но не более 40 мг), а затем переходят на поддерживающую дозу — 0,5 мг/кг (не больше 20 мг). Лечение проводят длительно, иногда до двух лет.

\*\*\*

Все названные НПВС хорошо подавляют экссудативное воспаление и сопровождающий его болевой синдром и существенно менее активно воздействуют на альтеративную и пролиферативную фазы.

Оценивая субъективную и объективную эффективность препаратов при лечении больных

Сопоставление фармакокинетики новых НПВС с кинетикой ацетилсалициловой кислоты

Показатель	Ибупрофен	Индометацин	Напроксен	Пироксикам	Ацетилсалициловая кислота
Всасывание: натощак при приеме с пищей	Быстро Снижение скорости и количества	Быстро —	Быстро —	Быстро Не влияет	Быстро Снижение
Место биотрансформации	Печень	Печень	Печень	Печень	Печень
$t_{1/2}$ , ч:					
При однократном приеме	—	—	12...15	46...58	—
При длительном применении	1,8...2	2...11	13	75	15...40
Начало действия: антиревматического, дни анальгетического, ч	До 7 0,05	До 7 0,05	До 14 1	До 7 1	До 7 1
Время возникновения максимальной концентрации в сыворотке, ч	1...2	1...2	2...4	2...5	0,5...1
Время максимального антивоспалительного действия, нед	1...2	1...2	2...4	2...4	1...2
Длительность анальгетического действия, ч	4...6	4...6	До 7	48...72	4...6
Отношение концентрации в синовиальной ткани к концентрации в плазме крови	0,5	1	0,5	0,4	0,5

с ревматоидным артритом и с остеоартрозом, не обнаруживают существенных различий между отдельными препаратами, но большинство из них (кроме индометацина и бутадиола) лучше переносятся больными, чем ацетилсалициловая кислота.

На деструктивные процессы в хрящевой и костной тканях НПВС не только не оказывают тормозящего влияния, но в ряде случаев могут даже их провоцировать. Они нарушают способность хондроцитов синтезировать ингибиторы протеаз (коллагеназы, эластазы) и этим усиливают повреждение хряща и костей. Исключение составляет пироксикам (фелден), ингибирующий образование интерлейкина-1. НПВС, как ингибиторы синтеза простагландинов, устраняют повышенную гемоперфузию в очагах воспаления, в частности в головках костей, и этим тормозят в них регенеративные процессы. Ингибируя синтез простагландинов, НПВС тормозят синтез гликопротеинов, гликозаминогликанов, коллагена и других протеинов, необходимых для регенерации хрящей. К счастью, ухудшение наблюдается лишь у некоторых больных, у большинства же ограничение воспаления может предотвратить дальнейшее развитие патологического процесса.

В табл. 10 суммированы сведения о фармакокинетике основных представителей обсуждаемой группы препаратов.

### СТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

К этой группе средств относятся синтетические аналоги естественных глюкокортикоидов (гидрокортизона, кортизона) — преднизон, преднизолол, дексаметазон, триамсинолон (полкортолон, кеналог), метилпреднизолон (урбазон) и некоторые другие препараты.

Глюкокортикоиды обладают способностью угнетать не только процессы воспаления, но и аллергические реакции как немедленного, так и замедленного типа, что имеет особое значение при лечении больных с такой патологией, как ревматизм, ревматоидный артрит, остеоартрит и ряд других.

**Фармакодинамика.** Противовоспалительное действие глюкокортикоидов заключается в подавлении всех фаз воспаления.

Стабилизация клеточных и субклеточных, в том числе лизосомальных, мембран предотвращает распространение повреждения под влиянием разнообразных флогогенных факторов. Глюкокортикоиды уменьшают выход протеолитических ферментов из лизосом, тормозят образование супероксидного, гидроксильного и других свободных радикалов кислорода, приводящих к возникновению перекисей липидов в мембранах. Все это тормозит фазу альтерации и ограничивает очаг воспаления.

Глюкокортикоиды препятствуют прилипанию нейтрофилов и моноцитов к поверхности эндотелия сосудов в очаге воспаления и этим уменьшают их проникновение в поврежденную ткань. В результате снижается освобождение ферментов и монокинов (в том числе ИЛ-1) из этих клеток, инициирующих дальнейшее развитие патологического процесса.

Глюкокортикоиды подавляют освобождение или активацию медиаторов воспаления (гистамина, серотонина, брадикинина), предотвращают активацию фосфолипазы  $A_2$  и путем стимуляции образования ее ингибитора — липомодулина, и прямым воздействием на мембраны (у больных ревматоидным артритом обнаружены антитела по отношению к липомодулину, снижающие его активность). В результате глюкокортикоиды уменьшают освобождение арахидоновой кислоты из фосфолипидов и синтез ее метаболитов (простагландинов, лейкотриенов, тромбосана). Глюкокортикоиды снижают образование простагландинов даже при повышенном содержании арахидоновой кислоты в тканях. В результате уменьшаются гиперемия и экссудация, отек в очаге воспаления. Ограничивая попадание моноцитов в очаг, глюкокортикоиды препятствуют их участию в пролиферативной фазе воспаления. К тому же эти стероиды тормозят синтез мукополисахаридов в воспаленной ткани, чем уменьшают связывание белков плазмы, попавших вместе с экссудатом в очаг ревматического воспаления. Это тоже ограничивает отечно-инфильтративный процесс и, что особенно важно, развитие фибриной фазы воспаления, ее смену гиалинозом. Этим глюкокортикоиды предупреждают или значительно уменьшают нарушения в структуре миокарда, сосудов, клапанов сердца, предотвращая развитие его пороков. Особенно четкое предотвращение развития пороков происходит при раннем совместном назначении глюкокортикоидов с НПВС.

Глюкокортикоиды снижают количество Т-лимфоцитов, циркулирующих в крови, чем ограничивают влияние Т-хелперов на В-лимфоциты и продукцию иммуноглобулинов, образование ревматоидного фактора; снижают образование фиксированных иммунных комплексов.

В самих суставах глюкокортикоиды ограничивают синтез и освобождение монокинов (интерлейкина-1) и лимфокинов (интерлейкина-2). В итоге они предотвращают разрывание аутоаллергических процессов. К тому же они снижают реакцию клеток на интерлейкин-2 и другие лимфокины. Глюкокортикоиды тормозят продукцию коллагеназы (особенно интенсивно — дексаметазон) и активируют синтез ингибиторов протеаз. Этим стероиды сохраняют и защищают межклеточный матрикс хрящевой и костной ткани. Они снижают продукцию активатора пламиногена синовиальными клетками и хондроцитами, так как увеличивают продукцию ингибитора этого фермента. В результате снижается образова-

ние пламина (фибринолизина), активирующего систему кининов, образование продуктов распада фибрина и анафилотоксинов. Они блокируют  $Fc$ -рецепторы на поверхности макрофагов для  $IgG$  и  $C3$ -компонента системы комплемента. В результате их введения прекращается любое воспаление, в том числе и поражение соединительной ткани, связанное с аутоиммунными процессами.

**Фармакокинетика** (см. также гл. 14). Глюкокортикоиды хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта и проходят через любые слизистые оболочки и гистогематический барьеры, в том числе гематоэнцефалический барьер и плаценту. Исключением составляет бетаметазон (бекотид) и специально созданные для дерматологии препараты, например триамсинолона ацетонид (содержащийся во фторокорте, кеаокорте), применяемые для наисения на кожу. Только что названные стероиды значительно хуже всасываются, но при длительном применении и они могут вызывать резорбтивные эффекты.

В плазме крови глюкокортикоиды могут связываться: а) со специальным белком — транскортином, образуя с ним комплексы, не проникающие в ткани, но являющиеся своеобразным депо этих гормонов; б) с альбуминами, комплексы с которыми проникают в ткани. Гидрокортизон связан с транскортином на 80%, еще 10% связано с альбуминами, т. е. свободная его фракция составляет всего 10% (при физиологическом уровне гормона в крови). Синтетические же глюкокортикоиды связаны как с транскортином, так и с альбуминами значительно меньше — всего на 60...70%, т. е. их свободная фракция, легко проникающая в ткани, значительно больше. Этим объясняется и более быстрый, и более интенсивный терапевтический эффект синтетических препаратов. При гипоальбуминемии, наблюдаемой, например, при ревматизме, ревматоидном артрите, связанная фракция этих веществ еще меньше, что облегчает попадание стероидов в ткани.

Биотрансформации глюкокортикоиды подвергаются преимущественно в печени, и, кроме того, в почках и некоторых других тканях. В основном происходит восстановление двойной связи в кольце А (между 4-м и 5-м углеродами) и превращение кетонной группы у 3-го углерода в гидроксильную группу, к которой затем присоединяется либо сульфат, либо остаток глюкуроновой кислоты. Образовавшиеся эфиры — неактивные вещества, хорошо растворимые в воде и выводимые почками. Могут произойти и другие превращения, например у 17-го углерода гидроксильная группа превращается в кето-группу; образуются 17-кетостероиды, утратившие глюкокортикоидную активность, но обладающие слабыми андрогенными и прогестинными свойствами. В плаценте функционирует 11- $\beta$ -дегидрогеназа, превращающая активный стероид в его неактивную 11-кето-форму. Так, 67% гидрокортизона и 51% преднизолона превращаются плацентой в названные неактивные

Сопоставление некоторых эффектов глюкокортикоидов  
(у детей дошкольного и школьного возраста)

Препарат	Противо- воспалительная активность	Торможение секреции АКТГ	Диабетогенность	Пороговая доза, вызывающая синдром Кушинга, мг	Задержка натрия	Биологическая 1/2, ч
Кортизон	0,8	1	0,8	30	++	8...12
Гидрокортизон	1	1	1	30	++	8...12
Преднизолон	4	4	4	10	+	12...36
Преднизолон	4	4	4	10	+	12...36
Метилпреднизолон	5	4	4	8	0	12...36
Триамцинолон	5	5	6	8	0	12...36
Дексаметазон	30	35	30	2	0	36...54

Примечание. За единицу принята эффективность гидрокортизона. Синдром Кушинга возникает при длительном применении названных доз. (++) — интенсивная задержка натрия; (+) — менее выраженная задержка; (0) — отсутствие задержки натрия.

метаболиты, чем снижается их влияние на плод. Вместе с тем дексаметазон или бетаметазон очень мало изменяются под влиянием названного фермента в плаценте и в большей степени проникают к плоду. Поэтому при необходимости получить терапевтический эффект у плода, например предотвратить развитие легочного дистресса у недоношенного новорожденного, лучше назначать матери дексаметазон или бетаметазон. В остальных же случаях, когда, наоборот, необходимо избежать воздействия глюкокортикоидов на плод, следует назначать преднизолон или гидрокортизон.

Элиминация синтетических глюкокортикоидов происходит медленнее, чем естественного гидрокортизона, и они интенсивнее тормозят систему гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников (табл. 11).

Показания к применению глюкокортикоидов. Кратковременное их применение показано при острых воспалительных процессах с преобладанием экссудативных явлений, например при отеке слизистой оболочки гортани, токсической пневмонии, когда из-за гипоксии повреждаются мембраны не только альвеолярных клеток, но и клеток других тканей; при тяжелом гнойном менингите; очень тяжелой форме коклюша и пр. В этих случаях их применяют всего 1...2 (при отеке гортани, пневмониях), максимум 3...4 дня (при менингите). Этого достаточно для подавления гиперергического воспаления, предотвращения дальнейшего повреждения тканей-мишеней. Такое кратковременное назначение обычно не ведет к возникновению нежелательных эффектов (см. ниже). При названных формах патологий предпочитают назначать метилпреднизолон или дексаметазон, не задерживающие жидкость в организме.

Длительное применение глюкокортикоидов показано при хроническом воспалении. Их

успешно применяют при лечении больных с нефротическим синдромом с минимальными изменениями. Протеинурия в этом случае исчезает в период от 3 дней до 5 нед от начала лечения. Успех достигается при назначении глюкокортикоидов больным с нефротической формой гломерулонефрита (глюкокортикоидочувствительный вариант с минимальными изменениями, мембрано-пролиферативный тип). У этой группы больных предпочтительно использовать комбинированную терапию: преднизолон — 2 мг/(кг·сут), гепарин — 100...200 мг/(кг·сут) и лейкеран — 0,2...0,25 мг/(кг·сут) в начале лечения с переходом затем на половинную дозу. При названных вариантах патологии препараты назначают долго — 6 мес и более. В процессе лечения необходимо контролировать функцию коры надпочечников больного (производя пробные введения АКТГ на фоне временной отмены преднизолона на 7...10 дней и определяя содержание в моче 17-костеронидов и 11-оксикортикостеронидов), так как ее угнетение увеличивает риск рецидива заболевания. При смешанном варианте гломерулонефрита с фокальным или сегментарным гломерулосклерозом глюкокортикоиды мало эффективны. При гломерулонефрите с нефротическим синдромом, текущим на фоне пролиферативных или пролиферативно-мембранозных изменений в почках, глюкокортикоиды неэффективны и опасны. При заболеваниях почек предпочитают назначать преднизон или преднизолон.

При ревматизме глюкокортикоиды используют в качестве дополнения к НПВС. В основном назначают преднизолон, мало задерживающий воду и натрий в организме, либо дексаметазон, метилпреднизолон или триамцинолон, совсем не задерживающие их.

При ревматоидном артрите глюкокортикоиды в основном назначают в случае острого начала заболевания, ассоциирующегося с си-

стемными поражениями (легких, сосудов), а также при тяжелом прогрессировании патологического процесса, сочетающегося с высоким титром ревматоидного фактора и постоянно высокой СОЭ.

Глюкокортикоиды включают в комплексное лечение и других диффузных заболеваний соединительной ткани, например красной волчанки. У больных быстро исчезают лихорадка, общая интоксикация, боли в суставах; в течение недели они подавляют лимфаденопатию, спленомегалию, тошноту, рвоту; позднее исчезают абдоминальные боли. Но улучшение у таких больных часто оказывается нестойким.

При волчаночных нефритах, пневмонитах необходимы многомесячные курсы лечения, чтобы получить более или менее четкий терапевтический эффект. Показаны глюкокортикоиды также при склеродермии, дерматомиозите и пр.

Лечение больных с диффузными заболеваниями соединительной ткани не следует начинать с глюкокортикоидов, а назначать их лишь при неэффективности НПВС или противоревматических средств медленного действия.

Глюкокортикоиды противопоказаны больным в неактивной фазе диффузных болезней соединительной ткани, например при ревматоидном артрите с низкой СОЭ, при остеопорозе. Кроме того, они противопоказаны больным с тяжелым туберкулезом, язвой желудка, желудочно-кишечными кровотечениями, с нестабильной психикой.

**Нежелательные эффекты.** Кратковременное назначение (2...4 дня) глюкокортикоидов не вызывает заметных нарушений в функции организма, за исключением задержки жидкости в случае использования препаратов, обладающих минералокортикоидной активностью (преднизон, преднизолон). Поэтому у больных с отеком мозга, легких следует применять стероиды, не задерживающие жидкость, — дексаметазон, метилпреднизолон, триамцинолон.

Длительное же назначение глюкокортикоидов часто сопровождается нежелательными эффектами, нередко — тяжелыми. При внимательном наблюдении за больными их отмечают у 50...80% из них.

Задержка жидкости, потеря ионов калия и водорада — часто встречающиеся осложнения от преднизона, преднизолона. Гипокалиемия сопровождается гипокальциемией, приводящей ко многим нарушениям: к ослаблению нервно-мышечной передачи импульсов и сократительной активности скелетных мышц; к атонии гладких мышц, особенно сказывающейся на функции кишечника; к снижению силы и к появлению аритмии сердечных сокращений, очагов микроинфаркта в миокарде. Для предотвращения или устранения гипокалиемии следует назначать препараты калия (калия хлорид, аспаркам, панангин) или употреблять пищу, содержащую повышенные количества калия (урюк, изюм, картофель, овощи — томаты, морковь, яли фруктовые — лимон-

ный, апельсиновый, мандариновый соки). Для предотвращения задержки жидкости — назначать мочегонные (тиазиды).

Глюкокортикоиды активируют метаболические процессы в печени, что сопровождается ускорением элиминации и одновременно назначаемых лекарств, и эндогенных веществ (витаминов D, A, E, фолиевой кислоты и пр.).

Глюкокортикоиды угнетают иммунные процессы, чем снижают сопротивляемость детского организма к инфекции. Поэтому абсолютно недопустим контакт ребенка, длительно получающего кортикостероиды, с инфекционными больными.

Длительный прием глюкокортикоидов может привести к появлению точечных субкапсулярных катаракт и глаукомы. Глаукома чаще возникает у детей с соответствующей семейной предрасположенностью. Ее появление — результат деструкции соединительной ткани опорного угла передней камеры глаза, снижения пористости фотиаковых пространств и нарушения оттока внутриглазной жидкости. Могут развиться миопатии — симметричное поражение проксимальных отделов конечностей и туловища, проявляющееся в мышечной слабости, нарушении нормальных движений. У детей младшего возраста это осложнение возникает легче, чем у старших детей и взрослых, особенно при применении триамцинолона. После отмены препарата деструктивные изменения в мышцах и нервно-мышечных синапсах исчезают постепенно.

Опасно развитие остеопороза, сопровождающегося болезненностью при надавливании на кости, переломами не только при падении, но даже и при сравнительно несиловом сдавлении (грудной клетки).

Глюкокортикоиды повышают реакцию на катехоламины, так как нарушают их экстраиневронный захват и повышают чувствительность к ним адренорецепторов. В результате у ребенка может повыситься артериальное давление. Это опасно при наличии у него склонности к артериальной гипертензии.

Глюкокортикоиды повышают возбудимость ЦНС, что проявляется состоянием зифирии, неадекватной реакцией ребенка на различные ситуации. У детей, страдающих судорожными вариантами эпилепсии, глюкокортикоиды могут спровоцировать припадки. Это связано не только с тем, что они повышают возбудимость ЦНС, но и с задержкой жидкости и натрия в организме (преднизолон).

Прием глюкокортикоидов может сопровождаться гипергликемией и глюкозурией, поскольку эти стероиды тормозят использование глюкозы тканями и активируют процессы неоглюкогенолиза. «Стероидный диабет» обычно исчезает после отмены препаратов, но у детей с предиабетом стероиды могут спровоцировать развитие истинного диабета, так как они увеличивают образование белков, связывающих инсулин в плазме крови, и подавляют активность  $\beta$ -клеток островковой ткани поджелудочной железы. Глюкокортикоиды изменяют распределение жира, так как они увели-

чивают его мобилизацию из подкожной клетчатки, снижают его отложение в нижних конечностях, но способствуют ему под кожей лица (лунообразное лицо) и шеи. У таких детей легко появляются угри на коже лица. У отдельных детей может развиваться сочетание ряда нежелательных эффектов глюкокортикоидов — кушингоидный синдром: «стероидный диабет», гипертрихоз, артериальная гипертензия, мышечная слабость, лунообразное лицо, угри и пр.

Большую опасность представляет подавление секреции собственных гормонов коры надпочечников. Чем более длительным был прием кортикостероидов, тем более выражен этот эффект. Прием преднизолона через день предотвращает развитие этого явления. Об этом можно судить, определяя уровень кортикостероидов в крови и 17-кетостероидов в моче после введения ребенку АКГГ. К сожалению, при ревматоидном артрите, системном волчанке и других диффузных болезнях соединительной ткани для многих больных такой режим назначения глюкокортикоидов неадекватен. При бронхиальной астме его удается реализовать у большинства больных.

Внезапная отмена кортикостероидов после ежедневного длительного их введения приводит к возникновению надпочечниковой недостаточности. Поэтому прекращение приема этих препаратов должно производиться постепенно. Чем дольше ребенок получал глюкокортикоиды, тем длительнее должен происходить этот процесс. Например, при назначении преднизолона в течение месяца отмену производят в течение 1...1,5 мес, уменьшая каждые 3-4 дня дозу на  $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{4}$  таблетки у детей до 3 лет и на  $\frac{1}{2}$  таблетки у старших детей. При назначении препаратов более длительного времени (несколько месяцев, 1...2 года) отмену производят очень долго, в течение года и даже дольше, постепенно снижая дозы раз в 2...3 нед, увеличивая промежутки между введениями. Быстрее происходит восстановление базальной секреции кортикостероидов, а повышение их выделения во время стрессовых ситуаций долго еще остается недостаточным. Поэтому дети, долго получавшие кортикостероиды, нуждаются в дополнительном введении этих препаратов во время операций, интенсиных эмоциональных стрессов (в том числе экзаменов) при тяжелых заболеваниях и пр.

**Взаимодействие.** Глюкокортикостероиды ускоряют элиминацию многих лекарственных средств, подвергающихся биотрансформации в печени, так как стимулируют этот процесс. Так, они укорачивают  $t_{1/2}$  барбитуратов, дигитоксина, некоторых антибиотиков, в частности пенициллина, левомицетина и пр. В то же время фенobarбитал, дифеин, тоже стимулирующие функцию печени, ускоряют элиминацию самих кортикостероидов. Кортикостероиды увеличивают выведение калия, поэтому при одновременном назначении стероидов с сердечными гликозидами необходимо дополнительное введение препаратов

калия, чтобы уменьшить риск возникновения интоксикации гликозидами. Кортикостероиды повышают реакцию на катехоламины, могут спровоцировать развитие гипертонического криза. Их нельзя вводить в одном шприце с гепарином, так как образуется осадок.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Преднизолон — см. гл. 14. Метилпреднизолон (урбазон, метипред) выпускают в таблетках (по 0,004 г) и в виде растворимого в воде гемисульфата (в ампулах по 0,02 и 0,04 г — для взрослых и по 0,008 г — для детей), с приложением ампулы растворителя — водой для инъекций. Таблетки принимают внутрь, растворы вводят внутримышечно или внутривенно (капельно или медленно струйно), внутрь сустава.

Метипред выпускают также в виде 4% раствора в ампулах по 2 мл. Вводят его внутримышечно. Это — препарат пролонгированного действия.

Дексаметазон выпускают в таблетках по 0,0005 г. Назначают его внутрь во время или после еды.

Триамцинолон выпускают в таблетках по 0,004 г, назначают также внутрь во время или после еды.

Суточные дозы препаратов обычно делят на 2 приема:  $\frac{2}{3}$  дозы утром (в 7 ч), остальное в 13...14 ч. Иногда дозу делят на 3 приема, тогда половину ее принимают в 7 ч утра, а в 10 и в 13 ч — по  $\frac{1}{4}$  дозы. Этим поддерживают нормальный суточный ритм активности стероидов в организме. При переходе на поддерживающие дозы, назначаемые в период отмены стероидов, обычно препараты назначают раз в сутки — утром (в 7...8 ч).

Обычная суточная доза преднизолона — 1 мг/кг, остальные препараты применяют в уменьшенных дозах, в соответствии с их большей активностью (см. табл. 11).

Внутрь сустава кортикостероиды вводят при поражении ревматоидным артритом одного-двух суставов. Преимущественно для этой цели используют дексаметазон, триамцинолон или метипред. Этот путь введения показан больным, у которых, несмотря на хорошее подавление патологического процесса другими медикаментами, один сустав оказывается резистентным к ним; больным, которым НПВС противопоказаны.

Внутрисуставное введение кортикостероидов должно производиться в условиях строгой асептики и антисептики. Введение в сустав недопустимо при малейшем подозрении на наличие инфекционного процесса в нем.

## **ПРОТИВРЕВМАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ**

Эту группу средств делят на две подгруппы. К 1-й относят наиболее широко применяемые препараты: противомаларийные средства — хингамин (делагил, хлорохин) и гид-

рокси-хлорохин (плаквенил); препараты золота (кризанол) и пенициллин (купренил). Ко 2-й — резервной — подгруппе относятся: азатиоприн (имуран), циклофосфамид (циклофосфамид), метотрексат, левамизол, дапсон.

Отличительной чертой противоревматических средств медленного действия является медленное начало их терапевтического эффекта, с латентным периодом у многих препаратов в 10...12 нед, и неспособность подавить обычное воспаление, но выраженное угнетение аутоиммунной патологии.

**Хингамин (делагил, хлорохин) и гидроксихлорохин (плаквенил).** Фармакодинамика. Эти вещества стабилизируют клеточные и субклеточные мембраны, снижают освобождение лизосомальных ферментов, чем ограничивают очаг повреждения ткани. Очень важным их свойством является торможение освобождения из моноцитов ИЛ-1 — ключевого монокина, участвующего в разрывании патологического процесса при ревматоидном артрите. Следствием этого является ограничение освобождения ПГЕ<sub>2</sub> и коллагеназы из синовиальных клеток. Оба препарата снижают освобождение и некоторых лимфокинов, чем препятствуют возникновению клона сенситизированных клеток, активации системы комплемента и Т-киллеров (хотя и не угнетают пролиферацию лимфоцитов). В итоге и хингамин, и гидроксихлорохин подавляют аутоаллергический процесс и сопровождающее его воспаление (преимущественно фазу алгации). Развивается терапевтический эффект через 10...12 нед.

**Фармакокинетика.** Хингамин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, в плазме крови на 55% связан с альбуминами. Распределяется в организме неравномерно, создавая в некоторых тканях — печени, почках, легких — концентрацию в 400—700 раз, а в мозговой ткани, глазах — в 30 раз больше, чем в плазме крови. Постоянный уровень в плазме крови возникает через 7 дней после начала приема.

Препарат легко проникает через плаценту, интенсивно накапливаясь в пигментном эпителии сетчатки плода. Кроме того, он связывается с ДНК, угнетая синтез нуклеиновых кислот в тканях плода.

Элиминация хлорохина осуществляется преимущественно путем экскреции в неизменном виде почками. Поэтому при снижении их функции препарат может накапливаться в организме. При подкислении мочи скорость выведения хингамина возрастает, при защелачивании — снижается. После прекращения приема хингамина медленно исчезает из организма, оставаясь в местах депонирования 1...2 мес. После длительного применения его обнаруживают в моче в течение нескольких лет.

**Показания к применению.** Применяют хингамин при неперывнорецидивирующей, затяжной и вялотекущей формам ревматизма, при среднетяжелом ревматоидном артрите с преобладанием экссудативных явлений, при подостром течении системной красной волчанки с преобладанием кожно-суставного син-

дрома, стертой форме хрон. дисцифального синдрома, а также при гематурической, смешанной и нефротической формах гломерулонефрита. При псориазической артропатии он обычно неэффективен.

При ревматизме улучшение наступает через 10...30 дней, а отчетливый эффект — через 1,5...2 мес. При ревматоидном артрите первые признаки улучшения появляются лишь через 10...12 нед, а отчетливый результат — через 6...10 мес. После перехода на поддерживающие дозы (см. ниже) у некоторых больных возникают рецидивы заболевания, тогда дозу снова увеличивают до исходной. Для получения большего терапевтического эффекта хингамин сочетают с глюкокортикоидами и/или с НПВС.

**Нежелательные эффекты.** Наиболее опасными осложнениями от приема хингамина являются токсические повреждения глаз. Различают инфильтрацию роговицы — обратимое явление, исчезающее после прекращения приема препарата; ретинопатию, вызывающую необратимую потерю зрения. Гидроксихлорохин реже вызывает ретинопатию. При назначении хингамина в умеренной дозе, не превышающей 300 мг в день у взрослых и подростков, это осложнение тоже возникает редко. И все же как перед началом лечения хингамином, так и затем, каждые 3...6 мес, следует проводить офтальмологическое обследование ребенка. При ухудшении остроты или сужении поля зрения препарат необходимо отменить.

Хингамин может снизить секрецию желудочного сока, ферментов, соляной кислоты. Поэтому ребенку, получающему хингамин, необходимо одновременно назначать либо натуральный желудочный сок, либо пепсин с соляной кислотой. И все же у некоторых детей могут быть эпизодические боли, тошнота. При одновременном приеме НПВС, увеличивающих секрецию желудочного сока, эти нарушения встречаются реже. Хингамин может вызвать лейкопению и тромбоцитопению, их можно предотвратить или устранить метилурацилом. Умеренная лейкопения не является показанием к отмене препарата. Встречаются тяжелые миопатии, связанные с повреждением мышечной ткани, для их предотвращения рекомендуют одновременно назначать анаболизанты (преимущественно не стероидные: оротат калия, рибоксин и др.).

Иногда отмечают изменения кожи наружной поверхности конечностей и туловища, проявляющиеся красновато-фиолетовыми папулами, напоминающими розовый лишай.

Однократный прием 1 г хингамина может вызвать у ребенка тяжелое отравление, даже с летальным исходом.

Хингамин противопоказан беременным женщинам, так как велика опасность внутриутробного поражения глаз и возникновения пороков развития плода. Его не рекомендуют назначать вместе с препаратами золота и пенициллинами, так как они усиливают токсические эффекты друг друга. Он противопоказан также при тяжелых поражениях сердца, печени, почек, кроветворных органов.

Гидроксихлорохин по эффективности не отличается от хлорохина, но он несколько менее токсичен.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Хингамин выпускают в таблетках по 0,25 г и в порошке. Принимают его внутрь 1 раз в день, после ужина, на протяжении нескольких месяцев или лет. Начинают лечение с суточной дозы 4...6 мг/кг, вводя ее детям с ревматоидным артритом в течение 6 мес, а затем переходят на поддерживающую дозу 2...3 мг/кг, назначая ее таким больным длительно — до 1...3 лет.

**Препараты золота — кризанол, ауруноглокоза, аурунофин.** Фармакодинамика этих препаратов еще недостаточно ясна. Происходит нарушение захвата антигена макрофагами, освобождения интерлейкина-1 моноцитами, чем ограничивается развертывание аутоаллергического процесса, в частности образование интерлейкина-2 лимфоцитами и пролиферация Т-лимфоцитов. Одновременно препараты золота тормозят влияние ИЛ-1 на митогенез лимфоцитов, приводя в итоге к антипролиферативному эффекту. Пероральный препарат золота — аурунофин — во много раз эффективнее, чем инъекционные препараты, так как он угнетает спонтанное (а не индуцированное митогенами) освобождение ИЛ-1 моноцитами и тормозит освобождение ПГЕ<sub>2</sub> синовиальными клетками.

Ограничение пролиферации Т-лимфоцитов снижает активность Т-хелперов, образование Ig В-лимфоцитами, в том числе ревматоидного фактора, образование иммунных комплексов, активацию системы комплемента.

**Фармакокинетика.** Кризанол назначают внутримышечно или непосредственно в пораженный сустав. Из мышц масляные препараты золота всасываются медленно, максимальная концентрация в плазме крови возникает обычно через 4 ч. В плазме крови циркулирующие препараты золота на 90% связаны с белками. После однократного введения уровень в сыворотке крови в течение 2 дней снижается быстро, а затем — постепенно. После повторных инъекций (раз в неделю) уровень золота в крови возрастает, достигая плато через 6 нед. Оптимальная концентрация в сыворотке — 250...300 мг в 100 мл.

Экскреция золота происходит с мочой и фекалиями. Половина введенной дозы элиминирует в течение 7 дней.

Через плаценту золото проникает мало. Однако его влияние на плод пока изучено недостаточно и беременным его не назначают.

**Показания к применению.** Препараты золота в основном применяют при лечении ревматоидного артрита. Начальные признаки улучшения появляются через 6...7 нед, отчетливый терапевтический эффект возникает к 10...12-й неделе. Длительность лечения очень индивидуальна и зависит от скорости достижения лечебного эффекта. Для получения более выраженного результата препараты золота назначают одновременно с НПВС или с глюкокор-

тикоидами. Кроме того, препараты золота используют для лечения красной волчанки, псориатического артрита, ювенильного ревматоидного артрита.

Препараты золота оказываются неэффективными у 25...30% больных с ревматоидным артритом, о чем судят после 6 мес применения препарата.

**Нежелательные эффекты.** Осложнения от приема препаратов золота отмечают у 11...50% больных. Через 2...6 мес от начала лечения у ребенка может появиться сыпь (у 20% больных), сначала на ограниченном участке кожи, а затем она может быстро распространиться и привести даже к экфолиации. Поэтому еженедельно, перед очередной инъекцией препарата, следует тщательно осматривать всю поверхность тела ребенка. При появлении сыпи необходимо на время прекратить введение препарата. Если сыпь через некоторое время исчезнет, можно продолжить его введение в уменьшенной дозе, постепенно ее затем увеличивая. Через 2...6 мес от начала лечения могут возникнуть язвы на слизистой оболочке рта (примерно у 20% больных). Это тоже требует временного прекращения приема препарата.

Примерно у 5% больных, получающих препараты золота в течение 4...12 мес, возникает протениурия. Если за сутки теряется больше 5 г белка, то препарат следует отменить; если потери белка меньше, то они могут спонтанно прекратиться, но необходимо регулярно проводить анализ мочи. Очень редко, но в любое время после начала введения препарата золота, могут развиваться тромбоцитопения и панцитопения. В этом случае необходимо немедленно отменить препарат, иначе появляются тяжелая геморагия, апластическая анемия со смертельным исходом. Прием препаратов золота может привести к нарушению функции печени. У некоторых больных после инъекции препарата может внезапно возникнуть вазомоторная реакция, сопровождающаяся падением артериального давления (интритонидный криз). Для избежания этого осложнения склономы к коллаптоидным реакциям больным необходимо лежать 0,5...1 ч после приема препарата или предварительно принимать эфедрин.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Выпускают кризанол в виде 5 и 10% взвеси в масле, в ампулах по 2 мл. Перед введением препарат подогревают и взбалтывают. Вводят его обычно внутримышечно, 1 раз в неделю, на фоне нестероидных противовоспалительных средств (например, ацетилсалициловой кислоты) или глюкокортикоидов. Начальная доза — 2 мг, постепенно ее увеличивают, доводя до 15 мг (детям 4...9 лет), 20 мг (детям 9...12 лет) и 20...34 мг (детям старше 12 лет).

Длительность курса лечения устанавливается врачом, минимальный курс 2...2,5 мес, но может быть значительно дольше — до 1 и больше лет.

**Пеницилламин (купренил).** Фармакодинамика. Пеницилламин образует комплексные со-

единения с разнообразными веществами, включая тяжелые металлы и некоторые органические соединения. Образование его комплексов с медью давно используют в медицине для лечения гепатолентикулярной дегенерации, так как он способствует удалению не связанной со специальным белком (церулоплазмином) меди и этим предупреждает повреждение печени и печеночных подкорковых ядер.

Он связывает цистин, улучшая растворимость и предупреждая его выпадение в осадок. Поэтому пеницилламины применяют для лечения цистинурии и предотвращения образования конкрементов в мочевых путях.

Применение пенициллина при ревматоидном артрите дает хорошие результаты, хотя механизм его действия еще недостаточно ясен. Обнаружено, что он влияет на процесс синтеза, состав коллагена. В частности, он увеличивает содержание в коллагене альдегидных групп, связывающих С1-компонент системы комплемента, снижая этим вовлечение всей системы комплемента в разветвление патологического процесса. Химические изменения (лизиновых и гидроксизиновых) компонентов в структуре коллагена снижают его собственные антигенные свойства и способность связывать другие антигены. Это подавляет развитие аутоаллергического процесса.

В основном пеницилламин влияет на третий тип коллагена (фибрилярный, содержащий много гидроксипролина и дисульфидных связей), увеличение содержания которого в коже является субклиническим признаком ревматоидных изменений с образованием подкожных узлов. Пеницилламин обладает способностью связывать свободные радикалы кислорода, ограничивая их повреждающее влияние на клеточные мембраны. Наконец, пеницилламин, особенно в сочетании с препаратами меди, способен подавлять активность Т-хелперов, их участие в клеточно-опосредованных аллергических реакциях замедленного типа. В результате исчезает их способность стимулировать В-лимфоциты к продукции иммуноглобулинов, в том числе ревматоидного фактора. Титр его при назначении пенициллина резко снижается, что ограничивает разветвление немедленной аллергической реакции. На активность моноцитов пеницилламин не влияет, поэтому сочетание назначения пениллина с ингибиторами этих клеток (глюкокортикоидами) весьма желательно.

**Фармакокинетика.** Назначают пеницилламин внутрь. Из желудочно-кишечного тракта всасывается 40...60% введенной натощак дозы. Прием препарата после еды, вместе с антацидами (препаратами алюминия, магния) или с препаратами железа, существенно снижает его всасывание. Протеины пищи способствуют превращению пенициллина в его дисульфид — плохо всасывающийся из кишечника. С алюминием, магнием и железом пеницилламин образует комплексные соединения, тоже плохо усваиваемые из кишечника.

Максимальная концентрация в плазме кро-

ви после приема одной дозы возникает через 3,8 ч. В плазме крови препарат интенсивно связан с белками. В печени превращается в два неактивных водорастворимых метаболита (дисульфид-пеницилламин и цистеин-пеницилламин-дисульфид), выводимых почками.  $t_{1/2}$  пенициллина у лиц с нормально функционирующими почками — 2,1 ч, у больных ревматоидным артритом — (7,5 ± 3,8) ч.

**Показания к применению.** В основном его применяют при ревматоидном артрите, в том числе у больных, резистентных к лечению золотом. Начинается улучшение состояния больных только через 10...12 нед лечения. Отчетливый терапевтический эффект реализуется через 5...6 мес. Лечение должно продолжаться не менее 1...1,5 лет. Препарат неэффективен у больных ревматоидным артритом с гаплогипом HLA — B27. При отсутствии терапевтического эффекта (у 25...30% больных) в течение 6 мес следует перейти на прием другого препарата.

**Нежелательные эффекты.** При появлении «ранней» сыпи (у 10% больных), через 1...2 мес от начала лечения, необходимо временно прекратить введение препарата, но после исчезновения сыпи лечение можно продолжить. Через 1...2 мес приема препарата у больных (в 20% случаев) могут исчезнуть вкусовые ощущения. Это не препятствует дальнейшему применению препарата, так как через некоторое время (1...2 мес) вкусовые ощущения восстанавливаются. Через 1...2 мес у больного может появиться тошнота (у 20% больных). В этом случае необходимо снизить дозу, постепенно увеличивая ее снова. У 10% больных может развиваться тромбоцитопения в разные сроки от начала лечения. Если число тромбоцитов упало до 50·10<sup>9</sup>/л, то необходимо прекратить прием. При восстановлении нормального числа тромбоцитов можно возобновить прием препарата. В разные сроки от начала лечения, но крайне редко, может возникнуть панцитопения. В этом случае необходимо немедленно и навсегда прекратить прием препарата и больше его не возобновлять. Через 4...24 мес от начала лечения может возникнуть протениурия (у 10% больных). Если потеря белка с мочой меньше 5 г в сутки, то можно продолжать лечение, протениурия постепенно (в течение 12 мес) исчезнет самостоятельно. Если потеря белка больше 5 г в сутки, то лечение препаратом следует прекратить. Любая протениурия требует постоянного контроля мочи. Через 6...14 мес от начала лечения у 5% больных может возникнуть «поздняя» сыпь, типа pemfigus. Если это осложнение не очень сильно выражено, то можно продолжать прием препарата.

Пеницилламин противопоказан при тромбоцитопении, тяжелой патологии почек.

**Взаимодействие.** Нельзя одновременно с пеницилламином назначать препараты магния, алюминия, железа. Сочетание препарата с глюкокортикоидами, препаратами меди ведет к усилению противовоспалительного эффекта.

Дозы пенициллина для детей и взрослых

Длительность терапии, нед	Дети с массой тела		Взрослые
	меньше 20 кг	больше 20 кг	
До 2	По 25 мг 2 раза в день	По 50 мг 2 раза в день	По 250 мг 1 раз в день
2...4	По 50 мг 2 раза в день	По 100 мг 2 раза в день	По 250 мг 2 раза в день
4...6	По 100 мг 2 раза в день	По 100 мг 3 раза в день	По 250 мг 3 раза в день
6...10	По 100 мг 3 раза в день	По 150 мг 3 раза в день	По 250 мг 4 раза в день
10...14	По 150 мг 3 раза в день	По 200 мг 3 раза в день	По 250 мг 4 раза в день

Примечание. Высокую дозу дают до 5...6 мес от начала лечения, а затем постепенно снижают.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Выпускают пенициллин в капсулах и таблетках по 0,15 и 0,25 г, назначаемых внутрь 2—3 раза в день. Длительность курса лечения индивидуальна, но не меньше 5...6 мес. Дозы указаны в табл. 12.

**Цитостатики — азатиоприн, циклофосфан, метотрексат.** Из обширной группы лекарств аналогичного действия эти препараты нашли наибольшее применение при лечении ревматоидного артрита и некоторых других аутоаллергических заболеваний, поскольку они наименее токсичны. И все же они опасны, так как вызывают серьезные осложнения. Поэтому их назначают в тяжелых случаях, не поддающихся лечению другими средствами.

**Фармакодинамика.** Циклофосфан — алкилирующее вещество, а азатиоприн и метотрексат — антиметаболиты. Все они нарушают синтез нуклеиновых кислот, белка, практически всех тканей, но наиболее выражено их действие в тканях с быстроделяющимися клетками. К таковым относятся злокачественные клетки крови, слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, половых желез.

При иммунопатологических состояниях цитостатики применяют исходя из их способности угнетать лимфоидную ткань, деление Т-лимфоцитов, их превращение в хелперы, супрессоры и в цитотоксические клетки. В результате снижается кооперация Т-лимфоцитов с В-клетками, образование иммуноглобулинов, ревматоидного фактора, иммунных комплексов, цитотоксинов. Циклофосфан преимущественно угнетает В-лимфоциты, способен (в повышенных дозах) тормозить образование интерлейкина-2 (стимулирующего пролиферацию Т-лимфоцитов). Все три препарата подавляют освобождение ИЛ-1 мононуклеарами. Лечебный эффект этих препаратов развивается медленно; необходимо длительное их применение.

**Азатиоприн (ймуран). Фармакокинетика.** Азатиоприн назначают внутрь. Он хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. В организме превращается в активный метаболит меркаптопурина, быстро исчезающий из плазмы крови. Его период полужизни

из плазмы — 90 мин, так как он быстро захватывается тканями (но не проникает через гематознцелальный барьер) и подвергается биотрансформации. Наиболее важным метаболитом меркаптопурина является 6-тимочевая кислота, которая под влиянием ксантиноксидазы превращается в мочевую кислоту. Поэтому при применении препарата возникает гиперурикемия, которая может сопровождаться гиперурикемией и образованием конкрементов в мочевыводящих путях. Одновременное назначение аллопуринола (ингибитора ксантиноксидазы) предупреждает эти осложнения и позволяет снизить дозы азатиоприна (и/или меркаптопурина) и уменьшить опасность возникновения токсических эффектов.

Помимо 6-тимочевой кислоты, из азатиоприна (и меркаптопурина) образуются и другие метаболиты, в частности 5-метиллированные продукты. Некоторые из них являются источниками неорганического фосфата, также выделяемого с мочой.

**Показания к применению.** Применяют азатиоприн (помимо онкологии) для лечения больных с ревматоидным артритом. Его эффективность сопоставима с таковой хингамии и препаратов золота. Его используют при неэффективности основных противоревматических средств медленного действия. Улучшение состояния больных развивается медленно — через 10...12 нед. Длительность лечения индивидуальна.

**Нежелательные эффекты** от применения препарата являются следствием торможения деления клеток и угнетения иммунитета. Прежде всего может произойти угнетение костного мозга, проявляющееся в тромбоцитопении, лейкопении, анемии. Отмена препарата приводит к быстрому восстановлению кроветворения. Нередко возникает нарушение функции желудочно-кишечного тракта — анорексия, тошнота, рвота — преимущественно у взрослых и подростков, у детей — реже. Возрастает опасность возникновения инфекционных заболеваний, поэтому необходимо ограничивать контакт с соответствующими больными.

Гиперурикемия и гиперурикурия являются следствием не только превращения препарата в мочевую кислоту, но и следствием деструкции клеток (крови и других тканей) с освобождением пуринов, которые под влиянием ксантиноксидазы также превращаются в мочевую кислоту.

Для профилактики названного осложнения одновременно назначают аллопуринол в суточной дозе: детям 2...4 лет — 100 мг; детям 4...6 лет — 150 мг; 7...9 лет — 200 мг; 9...13 лет — 250 мг и старше 13 лет — 800 мг. Принимают его после еды, деля суточную дозу на 2—3 приема.

Препарат противопоказан при тяжелых нарушениях гемопоэза, заболеваниях печени.

**Взаимодействие.** Азатиоприн можно назначать одновременно с аллопуринолом; при возникновении инфекции — с антибиотиками и с другими противомикробными средствами. Для улучшения терапевтического эффекта его сочетают с глюкокортикоидами.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Азатиоприн выпускают в таблетках по 0,05 г. Принимают его внутрь после еды. Суточная доза — 1,5...2 мг/кг. Ее делят на 2—3 приема. При одновременном назначении с аллопуринолом дозу азатиоприна снижают на 50%.

**Циклофосфан (циклофосамид, эндоксан).**  
**Фармакокинетика.** Циклофосфан хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в крови возникает через 1 ч. В крови и печени он подвергается биотрансформации, превращаясь в соединения, более активные, чем сам препарат (в частности, в альдофосамид). Одновременный прием индукторов печеночных ферментов (например, барбитуратов) не стимулирует этот процесс. В крови и сам циклофосфан, и его метаболиты на 50% связаны с белком. Он может накапливаться в почках, печени, селезенке. Циклофосфан и его метаболиты выводятся из организма с фекалиями (30...60%) и (преимущественно в неизменном виде) с мочой. Поэтому при почечной недостаточности нужна осторожность при его применении.

**Показания к применению.** Назначают его для лечения больных с тяжелой формой ревматоидного артрита, с неподдающимся лечению другими препаратами некротизирующим васкулитом, резистентной к кортикостероидам системной красной волчанкой, для лечения детей с аутоиммунными почечными заболеваниями, в частности при нефротическом синдроме. В основном он эффективен (почти в 100%) при нефротическом синдроме, характеризующемся минимальными морфологическими изменениями; терапевтический результат у детей с IgM-нефropатией значительно меньше (50%). При фокальном сегментарном гломерулосклерозе он совершенно неэффективен.

Сочетанное назначение циклофосфана с глюкокортикоидами (преднизолоном), особенно при лечении почечных заболеваний, позволяет снизить его дозу и получить гораздо лучший терапевтический эффект, чем от назна-

чения этих средств отдельно. Терапевтический эффект развивается медленно, длительность лечения различна, зависит от характера заболеваний. При нефротическом синдроме у детей достаточно 8 нед.

**Нежелательные эффекты.** Их выраженность зависит от длительности применения и индивидуальных особенностей организма. Часто возникают алопеция (облысение), дистрофические поражения волос (истончение, ломкость). После отмены препарата волосы снова отрастают, восстанавливается их структура. Возможно угнетение костного мозга с появлением лейкопении и тромбоцитопении. Поэтому необходимо 2 раза в неделю производить гематологические исследования. При снижении числа лейкоцитов ниже  $3 \cdot 10^9/\text{л}$  препарат необходимо отменить. Примерно у 10% детей, получающих циклофосфан, отмечают геморрагический цистит. Поэтому необходимо назначать обильное питье для предотвращения задержки мочи и отменять препарат при появлении признаков дизурии. У отдельных больных отмечают нарушения функции печени, иногда бессимптомные, выявляемые лишь по повышению уровня печеночных трансаминаз в плазме крови. У мальчиков, находящихся во II пубертатной стадии (начало сперматогенеза), может нарушиться развитие гонад, что в последующие годы может стать причиной олигоспермии или азооспермии. Длительный прием препарата опасен из-за его способности провоцировать канцерогенез. Отмечена большая (чем в остальной популяции) частота карцином мочевого пузыря у людей, получавших этот препарат.

Циклофосфан противопоказан беременным женщинам и детям с нарушениями кроветворения, гипотрофией, тяжелыми заболеваниями сердца, печени и почек.

**Взаимодействие.** Препарат назначают вместе с глюкокортикоидами для улучшения терапевтического эффекта. Его не следует назначать вместе с лекарственными средствами, угнетающими кроветворение (с левометицином, сульфаниламидными препаратами).

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Циклофосфан выпускают в таблетках по 0,05 г. Принимают его внутрь после еды, в суточной дозе 2,5...3 мг/кг. Иногда начинают лечение с половинной дозы. Принимают его ежедневно, деля суточную дозу на 2 приема.

**Метотрексат (аметоптерин).** **Фармакокинетика.** Метотрексат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. В крови его обнаруживают в течение 3...12 ч, в ней он связан с белком на 50%. 90% принятой дозы выводится в течение 8 ч в неизменном виде с мочой. 10% каждой дозы, даже при нормальной функции почек, задерживается в организме, накапливаясь в почках, печени и некоторых других тканях (кроме ЦНС). После отмены его обнаруживают в почках на протяжении нескольких недель, а в печени — несколько месяцев. При недостаточности выдел-

тельной функции почек задерживается значительно большее его количество. Метотрексат при ревматоидном артрите применяют редко, преимущественно его назначают при лечении полимиозита и дерматомиозита в случае неэффективности других средств.

**Нежелательные эффекты.** Наиболее часто возникают язвенные поражения слизистой оболочки рта и желудка, угнетение кроветворения. Возможно нарушение функции печени, снижение сопротивляемости организма к инфекции.

**Взаимодействие.** Препарат нельзя сочетать с ацетилсалициловой кислотой, так как она снижает его связывание с белками плазмы крови и выведение с мочой, способствуя задержке в организме и возникновению токсических эффектов. Его нельзя сочетать с антикоагулянтами и ингибиторами кроветворения (сульфаниламидами, левометиотином и пр.). Поддерживающие дозы ( $1\frac{1}{2}$ – $1\frac{2}{3}$  терапевтической) назначают вместе с хингамином, индометацином и/или с глюкокортикоидами.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Препарат выпускается в покрытых оболочкой таблетках по 0,0025 г и в ампулах по 0,005 г (растворы готовят непосредственно перед введением). Суточная доза для детей – 10...20 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела. Вводится метотрексат внутрь, внутримышечно и внутривенно. Режим применения определяется особенностями течения и периодом болезни.

**Диафенилсульфон (дапсон).** Противомикробный препарат для лечения проказы.

**Фармакодинамика.** Бактериостатический препарат. Подобно сульфаниламидным средствам является конкурентом ПАБК. Механизм его вмешательства в иммунопатологический процесс пока не уточнен.

**Фармакокинетика.** Диафенилсульфон принимают внутрь. Из желудочно-кишечного тракта он всасывается медленно, максимальные концентрации в крови возникают через 1...3 ч, но сохраняются в ней на протяжении 8...12 дней. При длительном применении происходит накопление препарата, и после отмены его обнаруживают в крови на протяжении 35 и более дней. Он проникает во многие ткани, накапливается в коже (преимущественно в патологически измененных участках), мышцах и особенно в печени и почках (в этих органах его обнаруживают на протяжении 3 нед после отмены). Его выявляют в женском молоке, в мозговой ткани. В больших количествах он содержится в желчи и участвует в энтерогепатической циркуляции. В печени подвергается глюкуронизации. Выводится почками как в неизменном виде, так и в виде глюкуронидов.

**Показания к применению.** В основном его применяют при лечении проказы, но он оказался эффективным и при ревматоидном артрите. По результатам лечения он несколько уступает препаратам золота. Улучшение начинается через 10 нед после начала лечения: уменьшаются боли в суставах, их тугоподвижность, замедляется СОЭ, снижается уровень С-реактивного белка; уровень ревматоидного фактора не меняется.

**Нежелательные эффекты.** При назначении препарата у больного может возникнуть гемолиз эритроцитов с последующим развитием анемии и гематурии. Поэтому его назначают вместе с препаратами железа, витаминами В и В<sub>12</sub>.

У больных могут быть нарушения функции желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, а также головная боль, повышенная возбудимость, нарушения сна, зрения. Препарат противопоказан детям с патологией печени, почек, анемией.

**Доза для взрослых и подростков.** Препарат назначают в дозе, применяемой для лечения проказы. Применяют циклами по 4...5 нед с однодневным перерывом через каждые 6 дней. В течение цикла первые 2 нед его принимают по 0,05 г 2 раза в день, следующие 3 нед – по 0,1 г 2 раза в день. После цикла – перерыв в 2 нед. Затем цикл можно повторить по той же схеме.

**Левамизол** – активный иммуномодулятор, способствующий нормализации активности Т-лимфоцитов. В гл. 16 указаны его фармакокинетика, фармакодинамика, нежелательные эффекты и дозы.

Применяют его при ревматоидном артрите, начинают применять при системной красной волчанке, анкилозирующем спондилите.

Терапевтический эффект развивается медленно. Через 6 мес лечения больных с ревматоидным артритом отмечают снижение болей в суставах, их тугоподвижности. В сыворотке крови – снижение содержания С3-компонента системы complemento, титра ревматоидного фактора, концентрации иммунных комплексов, возрастание содержания гемоглобина в крови, нормализация количества Т-лимфоцитов, повышение активности супрессоров.

В синовиальной ткани снижаются явления гиперплазии, инфильтрации лимфоцитами, плазматическими клетками, уменьшается распад коллагена. Максимальный терапевтический эффект отмечают через 6 мес. Продолжение приема снижает эффективность левамизола. В синовиальной оболочке могут вновь появиться и даже усилиться признаки патологии.

## Глава 9. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ИСПОЛЗУЕМЫЕ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Сердечная недостаточность — одна из двух основных причин нарушения кровообращения (вторая причина — изменения тонуса периферических сосудов) — связана со снижением сократительной функции миокарда, что приводит к неспособности сердца перевести венозный приток в адекватный сердечный выброс.

Для правильного выбора тактики фармакотерапии сердечной недостаточности прежде всего необходимо представлять себе причину ее развития и патогенетические варианты. Сердечная недостаточность может быть следствием заболевания самого сердца, когда патологический процесс поражает отдельно или в сочетаниях эндокард, миокард или перикард (например, бактериальный эндокардит, фиброэластоз эндокарда, миокардит, кардиомиопатия, ревмокардит, врожденные пороки сердца и др.). В основе сердечной недостаточности могут лежать нарушения ритма и проводимости сердца. Существуют многочисленные экстракардиальные причины развития сердечной недостаточности, которые приводят к повреждению или перегрузке мышц сердца: заболевания легких, почек, органов кровообращения, печени.

М. Я. Студеникин и В. И. Сербин рекомендуют выделять следующие патогенетические варианты сердечной недостаточности:

- миокардиально-обменный — заболевания миокарда токсического, инфекционного и аллергического характера;

- снижение сократимости миокарда из-за переутомления и вторичных изменений в нем вследствие гиперфункции (пороки сердца и повышение давления в сосудах большого и/или малого круга кровообращения);

- смешанный вариант, когда наблюдается сочетание повреждения миокарда и перегрузки сердца, например при тиреотоксикозе, ревматических пороках сердца и др.

Для дифференцированной фармакотерапии важным является выделение систолической и диастолической форм сердечной недостаточности. При первой сердечный выброс уменьшается из-за снижения сократимости миокарда (его поражение или перегрузка), при второй — из-за уменьшения наполнения предсердий (гиподиастола, уменьшение объема полостей сердца, тахисистолия). Ценным также является выделение таких патогенетических форм сердечной недостаточности, как недостаточность, обусловленная перегрузкой давлением (при стенозе аорты, клапанах легочной артерии, артериальной гипертензии) и объемной перегрузкой (при недостаточности митрального, аортального и трикуспидального клапанов, дефекте межжелудочковой перегородки и др.).

Наиболее часто и при острой, и при хронической застойной сердечной недостаточности наблюдается недостаточность тотальная — одновременно и левожелудочковая, и право-

желудочковая. Однако, во-первых, даже при развитии тотальной сердечной недостаточности, вначале может преобладать недостаточность или левого, или правого желудочка, а, во-вторых, лево- и правожелудочковая недостаточность может быть, хотя и редко, изолированной. Из-за различий в их патогенезе существенно может отличаться и фармакотерапия. При левожелудочковой недостаточности наблюдаются повышение давления в малом круге кровообращения, выход жидкости в интерстициальную ткань и в полость альвеол, отек легких. При правожелудочковой недостаточности застойные явления наблюдаются в большом круге кровообращения с нарушением функции печени, почек, органов желудочно-кишечного тракта.

В патогенезе сердечной недостаточности выделяют:

- 1) первичные адаптационные механизмы:

- механизм Фрайка — Старлинга — увеличение растяжения миокарда во время диастолы приводит к увеличению напряжения его во время систолы;
- активация симпато-адреналовой системы;

- гипертрофия миокарда,

каждый из которых имеет разный удельный вес в патогенезе в зависимости от причины развития сердечной недостаточности;

- 2) вторичные звенья патогенеза сердечной недостаточности, которые проявляются после истощения первичных компенсаторных механизмов:

- снижение сердечного выброса;
- возникновение застойных явлений (см. выше).

Очень важными вторичными звеньями сердечной недостаточности, на которые может быть направлена патогенетическая терапия, являются повышение тонуса периферических сосудов (больше выражено сужение артерий, чем вен) и увеличение массы циркулирующей крови с развитием нарушений водно-электролитного баланса (задержка натрия и воды) и возникновением отеочного синдрома. Перераспределение органного кровотока приводит к уменьшению кровоснабжения почек, повышается активность ренин-ангиотензиновой системы с увеличением секреции альдостерона.

Даже беглый взгляд на этиологические и патогенетические механизмы сердечной недостаточности показывает, что при ее разных вариантах фармакотерапия должна существенно отличаться. Выбор препаратов определяется ее кардиальной или внекардиальной природой, патогенетическим вариантом и формой, преобладанием и выраженностью тех или иных первичных и вторичных патогенетических механизмов.

При бактериальном эндокардите одна из главных ролей в ликвидации сердечной недостаточности принадлежит антибиотикам, при

ревмокардите — противовоспалительным средствам, при гипертрофической кардиомиопатии —  $\beta$ -адренолитикам или блокаторам кальциевых каналов, при заболеваниях легких, печени и почек — другой этиотропной терапии, рассмотрение которой не входит в задачу данной главы. Здесь будут изложены данные, характеризующие клиническую фармакологию трех групп лекарственных средств с патогенетической направленностью терапевтического действия.

*К первой группе препаратов*, повышающих сократительную функцию миокарда, относятся сердечные гликозиды, глюкоагон, анаболизанты,  $\beta$ -адреномиметики. Использование большинства препаратов этой группы имеет смысл тогда, когда ведущим звеном патогенеза недостаточности сердца является первичное или вторичное снижение его инотропной функции, когда существует систолическая (а не диастолическая) форма сердечной недостаточности, когда отсутствует «перегрузка давлением», устранено повышение тонуса периферических сосудов.

*Вторая группа средств*, применяемых при сердечной недостаточности, включает в себя препараты, производящие гемодинамическую разгрузку сердца. К ним относятся периферические вазодилататоры и мочегонные средства, которые устраняют некоторые варианты «перегрузки давлением», устраняют такие вторичные механизмы патогенеза сердечной недостаточности, как повышение тонуса периферических сосудов, гипертензию в малом круге кровообращения, увеличение массы циркулирующей крови.

Представителями *третьей группы средств* являются дофамин и его аналоги. Дофамин, с одной стороны, способен увеличивать сократимость миокарда, а с другой — снижает постнагрузку на сердце, улучшает кровоснабжение органов, нарушенное вследствие осуществления такого вторичного механизма патогенеза сердечной недостаточности, как перераспределение органного кровотока. Таким образом, дофамин и его аналоги являются препаратами смешанного действия, обладая свойствами представителей первой и второй групп лекарственных средств, используемых при сердечной недостаточности.

## **СРЕДСТВА, УЛУЧШАЮЩИЕ СОКРАТИТЕЛЬНУЮ ФУНКЦИЮ МИОКАРДА**

**Сердечные гликозиды.** В настоящее время известно более 350 сердечных гликозидов, содержащихся в разных видах наперстянки (дигиталисные гликозиды) и в других растениях (дигиталисоподобные гликозиды, дигиталоиды). Однако врачу-педиатру в повседневной практике достаточно уметь использовать 2 препарата сердечных гликозидов: дигоксин (или целанид) и строфантин, о которых в основном пойдет речь ниже, хотя дигитоксин и коргликон также будут

упоминаться. Уменьшение числа используемых препаратов рекомендуется в связи с тем, что применение каждого из них имеет существенные особенности и требует серьезного опыта, так как каждый случай назначения сердечного гликозида расценивается, как «клинический эксперимент».

**Фармакодинамика.** Механизм кардиотонического действия сердечных гликозидов заключается в том, что, взаимодействуя со специальными рецепторами на мембране клеток сердечной мышцы, они увеличивают проникновение внутрь клеток кальция во время возбуждения (деполяризации) мембраны. Сердечные гликозиды способствуют и освобождению внутриклеточного лабильного кальция из мембран митохондрий. Таким образом, сердечные гликозиды увеличивают количество функционально активного кальция в цитоплазме клеток сердечной мышцы во время их возбуждения. Кальций необходим, во-первых, для нейтрализации особого белкового тропонин-тропомиозинового комплекса в цитоплазме миоцитов, который связывает сократимый белок актин, а, во-вторых, для стимуляции миомиозиновой АТФазы, поставляющей энергию для взаимодействия актина и миозина во время сокращения миокарда. Кальций следует рассматривать как синергист сердечных гликозидов, так как именно посредством кальция они осуществляют свой положительный инотропный эффект, и при снижении содержания кальция в плазме крови и во внеклеточной жидкости эффект сердечных гликозидов резко уменьшается. При нормальном содержании кальция в крови его с избытком хватает для осуществления кардиотонического действия сердечных гликозидов, и дополнительное введение этого элемента не только не нужно, но и опасно, так как будет мешать эвакуации кальция из миоцитов во время диастолы. Следствием задержки кальция являются гиподиастолы, нарушение коронарного кровообращения, что, в свою очередь, приводит к усугублению признаков сердечной недостаточности, к нарушениям ритма, а в некоторых случаях — и к систолической остановке сердца.

Синергизм терапевтического действия сердечных гликозидов является, кроме кальция, калий, так как восстановление его содержания в миоцитах при улучшении гемодинамики после введения сердечных гликозидов приводит к стимуляции ферментных систем углеводного и белкового обмена в клетках миокарда, к обеспечению его сократительной функции. Синергизм калия и сердечных гликозидов в развитии терапевтического эффекта последних не предполагает обязательного совместного введения сердечных гликозидов и препаратов калия, если нет гипокалиемии. Однако и при нормокалиемии содержание калия в миокарде может быть снижено (гипокалигестия миокарда: ревмокардит, ишемия миокарда). В этих случаях предпочтительнее применять препараты калия, способные транспортировать его в миоциты: поляризующую смесь и особенно панангин (аспаркам). Ис-

пользование калия хлорида может привести к развитию гиперкалиемии, которая сама по себе опасна серьезными нарушениями сократимости и возбудимости миокарда; кроме того, при гиперкалиемии снижается связывание сердечных гликозидов с рецепторами миокарда, т. е. их эффективность.

Чувствительность детей до 10...12 лет к сердечным гликозидам ниже, чем подростков и взрослых. Это может быть связано с более низким сродством рецепторов к сердечным гликозидам, иными константами скорости взаимодействия препаратов с рецепторами и скорости диссоциации этого комплекса, разным соотношением электролитов в миокарде и разным количеством функционально активных катехоламинов. Более низкая чувствительность миокарда детей до 10...12 лет требует более высоких доз сердечных гликозидов у них, чем у подростков и взрослых, для достижения терапевтического эффекта.

Увеличение силы сердечных сокращений, ударного и минутного объема является основным фармакологическим эффектом сердечных гликозидов. Положительное инотропное действие лежит в основе подавляющего большинства других фармакодинамических характеристик этих препаратов: снижения конечного диастолического давления в полостях сердца, уменьшения объема циркулирующей крови и венозного давления, возрастания скорости кровотока. Нормализация числа сердечных сокращений, ликвидация тахикардии возникают благодаря прямому и косвенному (через стимуляцию центра блуждающего нерва за счет возбуждения сосудистых рецепторов более мощной пульсовой волной) снижению гликозидами автоматизма синусового узла. Это приводит к уменьшению потребления кислорода миокардом, улучшению питания его во время удлиненной диастолы, более полному восстановлению энергетических ресурсов, что с избытком компенсирует большую потребность сердца в кислороде, связанную с увеличением силы и скорости сокращений. Увеличение диуреза, также наблюдаемое после назначения сердечных гликозидов, практически полностью связано с их влиянием на гемодинамику, в частности с увеличением фильтрации в клубочках и почечного кровотока. Торможение реабсорбции натрия в почечных канальцах за счет угнетения транспортной АТФазы в клетках нефрона, антагонизм сердечных гликозидов и альдостерона в почечных канальцах не имеют существенного значения в мочеотитном эффекте сердечных гликозидов. Увеличение скорости метаболизма альдостерона после введения гликозидов способствует возрастанию диуреза.

При постепенном, ступенчатом увеличении доз сердечных гликозидов вначале проявляется их положительное инотропное и отрицательное хронотропное действие, а затем — влияние препаратов на проводимость и возбудимость миокарда. Сердечные гликозиды замедляют атриовентрикулярную проводимость за счет прямого влияния на клетки

и волокна проводящей системы и за счет увеличения тонуса центра блуждающего нерва. У больных без тахисистолической формы мерцательной аритмии замедление атриовентрикулярной проводимости является нежелательным эффектом. При наличии указанной формы аритмии сердечные гликозиды блокируют проведение части импульсов через атриовентрикулярный узел, улучшая гемодинамику, что является положительным фактом. Кроме торможения атриовентрикулярной проводимости, гликозиды замедляют синоаурикулярную проводимость, не влияя, по-видимому, на проведение импульсов по волокнам предсердно-желудочкового пучка (Гиса). Сердечные гликозиды повышают возбудимость элементов проводящей системы в предсердиях и желудочках, способствуя возникновению в них спонтанной деполаризации и, таким образом, стимулируя образование гетеротопных очагов автоматизма. Последние возникают, как правило, при интоксикации препаратами сердечных гликозидов, когда наблюдают разные формы желудочковых и суправентрикулярных аритмий. Однако этот эффект может иметь и положительное клиническое значение, когда введение сердечных гликозидов при наличии полного блока атриовентрикулярной проводимости приводит к увеличению автоматизма желудочков, возрастанию числа их сокращений и к улучшению гемодинамики.

Достаточно большое значение имеет влияние сердечных гликозидов на тонус сосудов у больных с сердечной недостаточностью. К сожалению, заранее предсказать результат воздействия их на ту или иную сосудистую область не всегда представляется возможным, так как конечный эффект зависит от исходного тонуса сосудов, индивидуальной чувствительности больного, характера влияния сердечных гликозидов на сократимость миокарда, частоту сердечных сокращений и от других их эффектов. В целом можно отметить, что у здоровых людей сердечные гликозиды повышают тонус артерий и вен, у больных — расширяют их, причем главным образом за счет косвенного, рефлекторного действия. Коронарные сосуды не изменяют свой просвет под влиянием терапевтических доз сердечных гликозидов и суживаются при интоксикациях ими. Взаимодействие эффектов сердечных гликозидов со стороны сердца и сосудов приводит к повышению артериального и снижению венозного давления у больных с сердечной недостаточностью.

**Фармакокинетика.** Сердечные гликозиды вводят в организм больных через рот или внутривенно (медленно струйно — не менее чем за 5 мин — или капельно). Внутримышечное введение (дигоксина) осуществляют только при невозможности произвести внутривенную инъекцию. Внутримышечное введение болезненно, опасно развитием некрозов; всасывание препаратов из мышц происходит медленно и нестабильно. Для инъекций препараты сердечных гликозидов разводят в изотоническом растворе натрия хлорида или в 5% (10%)

Время наступления и развития эффектов сердечных гликозидов

Препарат	Начальный эффект		Максимальный эффект	
	Внутривенно	Внутрь	Внутривенно	Внутрь
Дигитоксин	1...1,5 ч	4...6 ч	4...6 ч	6...8 ч
Дигоксин	30...40 мин	1,5...2 ч	1,5...2 ч	2...4 ч
Строфантин	5...10 мин	—	40...60 мин	—
Коргликон	3...5 мин	—	25...30 мин	—

растворе глюкозы. Нельзя вводить сердечные гликозиды в щелочных (натрия гидрокарбонат, например) или в кислых (аскорбиновая кислота) растворах.

Всасывание сердечных гликозидов при приеме внутрь зависит от их липоидорастворимости и применяемой лекарственной формы. Дигитоксин прекрасно растворяется в липоидах, поэтому он, независимо от лекарственной формы, всасывается на 100%. Строфантин и гликозиды, содержащиеся в коргликоне, очень плохо растворимы в липоидах, поэтому при приеме внутрь всасываются незначительно, и этот путь введения для них неприемлем. Дигоксин в форме таблеток, порошка всасывается на 60...80% — в зависимости от степени дисперсности частиц препарата, характера формообразующих веществ и других особенностей технологии приготовления препарата. Из жидкой формы (суспензии, «эликсиры») дигоксин всасывается на 90...100%. Характеристика биодоступности препаратов сердечных гликозидов совпадает со степенью их всасывания, так как биотрансформация в печени происходит медленно, и практически весь всосавшийся препарат попадает в системный кровоток. К сожалению, приведенные цифры всасывания, в частности дигоксина, являющиеся очень ориентировочными, так как индивидуальные колебания степени и скорости всасывания сердечных гликозидов крайне велики, они отличаются при разных приемах даже у одного и того же больного.

При назначении поддерживающих доз (см. ниже) сердечных гликозидов до еды или после еды средней уровень их в крови в первом случае несколько выше, чем во втором, однако разница мало существенна, зато при приеме препаратов после еды снижается вероятность возникновения диспепсических реакций.

Наличие сердечной недостаточности I—II степени не нарушает всасывания препаратов сердечных гликозидов. Более серьезные варианты нарушения насосной функции сердца, приводя к недостаточному кровоснабжению слизистой оболочки желудка и кишечника, ухудшают всасывание сердечных гликозидов. Всасывание нарушается при синдроме мальабсорбции, резекции тонкого кишечника, авитаминозах, при усилении перистальтики кишечника, при совместном назначении препаратов сердечных гликозидов и следующих лекарственных веществ: алюминийсодержащих

антацидов, норадrenalина, мезатона, ангиотензина, ганглиоблокаторов, м-холинolitikов, аминогликозидных антибиотиков, тетрациклинов, слабительных, холестирамина, холести-пола, активированного угля.

У детей, начиная с периода новорожденности, всасывание сердечных гликозидов мало отличается от такового у взрослых, хотя еще более вариабельно у разных больных.

Всасывание сердечных гликозидов с белками плазмы крови одинаково у детей разного возраста и у взрослых. Исключение составляют недоношенные новорожденные, у которых содержание альбуминов в плазме крови существенно снижено. Дигитоксин связан с альбуминами на 95...97%, дигоксин — на 20...30%; строфантин и коргликон практически не связываются с белками крови. Эти различия обуславливают разницу во времени развития начального и максимального эффекта препарата (табл. 13), а также, отчасти хотя бы, объясняют разную длительность действия сердечных гликозидов.

Чем меньше не связанная с белками фракция сердечного гликозида, тем медленнее происходит насыщение им миокарда и развитие лечебного эффекта. Анализируя цифровые данные, представленные в табл. 13, необходимо обратить внимание, во-первых, на то, что максимальный эффект после приема дигитоксина развивается не ранее чем через 4 ч, даже при внутривенном введении, что делает этот путь назначения дигитоксина иррациональным, и, во-вторых, на то, что время развития максимального эффекта после внутривенного введения дигоксина превышает такое после инъекции строфантина не более чем на 1 ч, что в очей многих неотложных ситуациях позволяет использовать вместо строфантина дигоксин.

При гипопальбуминемии (гипотрофии, заболевания печени и почек), повышении остаточного азота в крови, назначении некоторых лекарственных средств (см. ниже) связывание сердечных гликозидов с белками плазмы крови уменьшается. Это имеет большое значение при назначении дигитоксина (свободная фракция его составляет 3...5%) и гораздо меньшее — при введении дигоксина (свободная фракция — 70...80%).

С практической точки зрения, очень важно подчеркнуть, что благодаря большой величине фракции дигоксина, свободной от связывания с белками плазмы, он очень быстро уходит из

крови в ткани: через 3 мин после внутривенной инъекции в плазме крови остается лишь 16% введенной дозы дигоксина, а через 1 ч — всего 3%. Быстрое перераспределение дигоксина (и строфантина), малое содержание его в крови по сравнению с тканями делает, с одной стороны, обменные персливания крови, гемодиализ малоэффективными мероприятиями при интоксикациях дигоксином, а с другой стороны, не требует увеличения поддерживающих доз при проведении перечисленных процедур.

Несмотря на небольшое количество сердечных гликозидов, находящееся в крови, по сравнению с их общим содержанием в организме больного, определение препаратов в плазме крови является ценным дополнительным показателем достижения терапевтического или токсического уровня, длительности их действия у данного индивидуума. Так, период полувыведения сердечных гликозидов из плазмы крови составляет для дигоксина 6...8 сут, для дигоксина — 31...38 ч, для строфантина — 12...24 ч. Длительность сохранения терапевтического действия после прекращения назначения поддерживающих доз равна для дигоксина 14...21 сут, для дигоксина — 5...7 сут, для строфантина — 2...3 сут. Эффект коргликона прекращается через 8...12 ч после введения его очередной дозы, т. е. кумуляция препарата отсутствует.

Изучение распределения сердечных гликозидов показало, что они не накапливаются преимущественно в миокарде. Так, содержание дигоксина в стенке кишечника, в печени и в почках выше, чем в сердце. Дигоксин накапливается в почках в большем количестве, чем в миокарде. Избирательность действия гликозидов на сердце обеспечивается, с одной стороны, особенностью функции миокарда с постоянным, ритмичным чередованием процессов возбуждения (сокращения) и торможения (расслабления), постоянным однотипным изменением внутри- и внеклеточного содержания ионов, а с другой, — механизмами действия сердечных гликозидов, обеспечивающими наиболее выраженное влияние этих веществ именно на постоянно функционирующий миокард.

Элиминация разных сердечных гликозидов осуществляется неодинаково: дигоксин преимущественно биотрансформируется в печени и выводится из организма в виде неактивных или малоактивных метаболитов с мочой (80%) и с желчью (с калом — 20%); строфантин не подвергается биотрансформации, выводится из организма в неизменном виде — 70...90% с желчью в просвет двенадцатиперстной кишки (затем с калом) и 10...30% с мочой; дигоксин у детей до 12 лет практически не биотрансформируется, у подростков и взрослых он также выводится в основном в неизменном виде — 80...90% с мочой (фильтрация и секреция), остальное — с калом. Секреция дигоксина в мочу возрастает при увеличении его концентрации в крови и снижается при гипокалиемии.

Величину суточной экскреции сердечных гликозидов характеризует коэффициент элиминации (количество препарата, выводимого за сутки, в процентах от его величины, находящейся в организме). Коэффициент элиминации дигоксина равен 7% (при длительном применении может возрасти до 30%), дигоксина — 20...35%, строфантина — 40...50%.

Приведенные пути и параметры элиминации основных сердечных гликозидов позволяют сделать важные рекомендации для их использования при заболеваниях печени и почек у детей и взрослых:

1. Элиминация дигоксина не изменяется даже при тяжелой степени почечной недостаточности, в связи с чем он является препаратом выбора при этой ситуации, сочетающейся с развитием сердечной недостаточности. Важно подчеркнуть, что использование гепарина при проведении гемодиализа у больных с почечной недостаточностью приводит к активации гепарином липопротеиновой липазы и увеличению в плазме крови уровня свободных жирных кислот. Последние способны вытеснять сердечные гликозиды из связи с белками крови, увеличивая свободную фракцию гликозидов. Именно для дигоксина, свободная фракция которого в норме невелика (3...5%), это имеет большое значение, приводя к более быстрому развитию эффекта и большей опасности возникновения интоксикаций. В таких случаях можно раньше ожидать достижения полной терапевтической дозы при проведении диализа, чем у больных без гемодиализа, и назначать меньшие поддерживающие дозы дигоксина. В связи с возрастанием величины свободной фракции дигоксина при проведении гемодиализа рекомендуется поддерживать его концентрацию в крови не на уровне 15...25 нг/мл, как у больных без почечной недостаточности, а в пределах 10...15 нг/мл. Наличие нефротической формы гломерулонефрита приводит к возрастанию величины свободной фракции дигоксина из-за гипоальбуминемии, однако одновременно ускоряется выведение препарата из-за фильтрации в мочу молекул альбуминов, связавших дигоксин, что сохраняет, как правило, эффективность препарата при несколько уменьшенном периоде полувыведения. Тактика назначения дигоксина при нефротическом синдроме практически не изменяется. В случаях далеко зашедших цирротических изменений печени с грубыми нарушениями функции ее ферментных систем дигоксин противопоказан. При острых гепатитах или обострениях хронического гепатита биотрансформация дигоксина может ускориться, но возрастает его свободная фракция; эффект становится сильнее, но короче, что требует внимания и индивидуальной корректировки поддерживающих доз препарата.

2. Дигоксин, очень мало биотрансформирующийся в печени, не противопоказан больным даже с грубыми цирротическими изменениями в печени. Почечная недостаточность делает применение дигоксина опасным из-за

кумуляции препарата. Снижение клиренса эндогенного креатинина до 50 мл/мин требует уменьшения поддерживающих доз дигоксина на  $1/3 - 1/2$ . Существует формула для ориентировочного расчета суточной экскреции дигоксина (в процентах от количества дигоксина в организме):

$$Э_{\text{диг}} = 14 + \frac{\text{клиренс эндогенного креатинина}}{5} \quad (30)$$

Клиренс креатинина подсчитывают по формуле:

$$Cl_{\text{кр}} = 100 \times \frac{1}{\text{креатинин сыворотки крови, мг\%}} \quad (31)$$

Если креатинин крови рассчитан в единицах системы СИ (ммоль/л), то полученную величину следует умножить на коэффициент 11,4. Показано, что у больных с уровнем остаточного азота в крови, превышающим 35 ммоль/л, экскреция дигоксина с мочой за 7 дней после введения его однократной дозы составляет лишь 23 % этой дозы по сравнению с 80 % у больных с сердечной недостаточностью и нормальной функцией почек. Больным, находящимся на длительном гемодиализе, дигоксин противопоказан — с диализом выводится за 7 дней лишь 2 % введенной дозы препарата; возрастание выведения дигоксина с калом у таких больных (с 12 до 32...33 %) не компенсирует отсутствие почечной экскреции. Необходимо подчеркнуть также, что при почечной недостаточности, с одной стороны, может возникнуть гиперкалиемия, которая приводит к еще большему ослаблению деятельности сердца у больных с сердечной недостаточностью; с другой стороны, у таких больных, как уже упоминалось, снижается чувствительность миокарда к терапевтическому действию сердечных гликозидов, что требует максимального внимания к применению этих препаратов.

3. Так как строфантин не подвергается биотрансформации, заболевания печени на его кинетику не оказывают влияния, однако его выведение может изменяться при нарушении желчевыведительной функции печени: в этих случаях возрастает экскреция строфантина с мочой. Таким образом, кумуляция препарата может возникать только при сочетании серьезных нарушений желче- и мочевого выведения в организме больного с сердечной недостаточностью.

Завершая описание особенностей элиминации основных препаратов сердечных гликозидов, необходимо отметить существование циркуляции дигоксина и дигоксина по кругу печень — желчь — кишечник — кровь. В этой циркуляции может участвовать до 30 % введенной в организм дозы гликозида. Нарушение всасывания сердечных гликозидов в кишечнике даже при системном их введении уменьшает или прекращает описанную циркуляцию, приводя к снижению эффективности препара-

тов, требует индивидуальной коррекции доз для дигитализации и поддержания лечебного действия.

Ликвидация сердечной недостаточности ускоряет элиминацию сердечных гликозидов.

Показаниями к использованию сердечных гликозидов являются: сердечная недостаточность (острая, подострая, хроническая), суправентрикулярные тахикардии, профилактика сердечной недостаточности (в основном перед операциями на сердце; необходимость такой профилактики разделяют не все кардиологи).

Существуют также случаи сердечной недостаточности, когда эффективность сердечных гликозидов отсутствует, низка или их назначение ухудшает состояние больного.

Если недостаточность кровообращения связана с нарушениями внутрисердечной гемодинамики, а снижение сократимости миокарда отсутствует или слабо выражено, то эффективность гликозидов низка. Так бывает при слипчивом перикардите, при недостаточности аортальных клапанов, когда удлинение диастолы, вызываемое сердечными гликозидами, может значительно увеличить возврат крови в левый желудочек. Многие кардиологи считают изолированный митральный стеноз противопоказанием к использованию сердечных гликозидов, так как повышение тонуса гипертрофированного миокарда может ухудшить состояние больного.

Низка эффективность гликозидов, если сердечная недостаточность связана не с переутомлением сердца, не с тотальной, равномерной «дистрофией» миокардиальных волокон, а с диффузным миокардитом.

Слабо выражен или отсутствует лечебный эффект сердечных гликозидов при первичных нарушениях обмена в миокарде (бери-бери), при дегенеративных изменениях миокарда (амилоидоз; гемохроматоз), при остром волчаночном миокардите и перикардите.

При снижении функции щитовидной железы эффективность сердечных гликозидов возрастает, дигитализация достигается быстрее, поддерживающие дозы ниже. При гипертиреозе и гипертермии эффективность сердечных гликозидов, наоборот, снижена, так как активируются их метаболизм и экскреция.

Назначение сердечных гликозидов при сердечной недостаточности, развившейся на фоне желудочковой пароксизмальной тахикардии, опасно, так как гликозиды, повышая автоматизм и возбудимость клеток и волокон Пуркинье, могут способствовать возникновению трепетания и мерцания желудочков.

При замедлении атриовентрикулярной проводимости, возникшей на фоне сердечной недостаточности до назначения сердечных гликозидов, они не противопоказаны, но применять их нужно осторожно.

Опыт использования сердечных гликозидов говорит о том, что при левожелудочковой сердечной недостаточности положительный инотропный эффект больше выражен у строфантина, чем у дигиталисных гликозидов; при правожелудочковой и тотальной — наобо-

рот. Отрицательный хронотропный эффект сильнее выражен у гликозидов наперстянки, у дигиталисподобных гликозидов — слабее.

**Критерии оценки эффективности и безопасности.** Хотя наиболее современным методом контроля эффективности и безопасности сердечных гликозидов является определение их концентрации в крови больных, этот метод нельзя считать исчерпывающе информативным, так как существует значительная индивидуальная вариабельность терапевтических уровней гликозидов в плазме крови. Полученная в результате определения одна и та же величина концентрации препарата в крови для одного больного может быть действующей, для другого — терапевтической, для третьего — токсической. В связи с этим оценка уровня сердечных гликозидов в плазме крови может быть информативной только при определении их концентрации в динамике течения болезни и сопоставлении результатов с клиническими данными (см. эффекты гликозидов в разделе «Фармакодинамика»). Именно клинические признаки являются основными показателями эффективности гликозидов, а знание симптомов интоксикации служит основой для обеспечения безопасности лечения. Критериями для сужения о достижении дигитализации (полной терапевтической дозы) и необходимости перехода на поддерживающие дозы являются: нормализация частоты сердечных сокращений (ликвидация тахикардии), исчезновение одышки и цианоза, нормализация артериального и венозного давления, уменьшение размеров печени, исчезновение хрипов в легких, ликвидация отеков, увеличение диуреза (с последующей нормализацией). Необходимо подчеркнуть, что у больных, у которых тахикардия не связана с сердечной недостаточностью (миокардиты, легочное сердце), нормализация частоты сердечных сокращений происходит, как правило, позже, чем достижение других критериев дигитализации. В этих случаях переход на поддерживающие дозы необходимо осуществлять, не ожидая ликвидации тахикардии. Развитие брадикардии (без других симптомов интоксикации) до достижения других критериев дигитализации требует применения стимуляторов  $\beta$ -адренорецепторов, подобных наохлазину, параллельно с продолжением насыщающей терапии.

Данные ЭКГ могут помочь в оценке эффективности и безопасности сердечных гликозидов только в том случае, если ЭКГ регистрируется до назначения препаратов и на разных этапах дигитализации и поддерживающей терапии, а также при сопоставлении этих данных с клиническими. К ЭКГ-проявлениям терапевтического действия сердечных гликозидов следует отнести уменьшение длительности электрической систолы и удлинение интервала  $P-Q$  (замедление атриовентрикулярной проводимости) до возрастной нормы, снижение амплитуды зубца  $T$  и смещение вниз сегмента  $ST$  («корытообразное» опущение сегмента  $ST$ ), укорочение интервала  $Q-T$ . Даже резкие изменения конечной части желудочко-

вого комплекса сами по себе не могут свидетельствовать ни о достижении полной терапевтической дозы, ни о развивающейся интоксикации сердечными гликозидами, так как могут быть минимальными при последней и крайне существенными до достижения дигитализации. Реально о развитии интоксикации свидетельствуют значительное удлинение интервала  $P-Q$ , достигающее степени атриовентрикулярной блокады, и аритмии сердечной деятельности.

Показано, что по преобладанию выраженности изменений конечной части желудочкового комплекса в тех или иных отведениях ЭКГ можно судить о степени поражения патологическим процессом левых или правых отделов сердца: если эти изменения больше выражены в отведениях левых грудных,  $I$ ,  $aVF$ , то у больного преобладают гипертрофия и перегрузка левого желудочка; если изменения конечной части желудочкового комплекса сильнее проявляются в правых грудных,  $III$  и  $aVR$ -отведениях — больше поражены правые отделы сердца. Эти данные помогают в последующем полнее оценить эффективность сердечных гликозидов, сопоставляя динамику ЭКГ-изменений и данные клинического обследования больного, повысить эффективность гликозидов назначением препаратов патогенетического действия при лево- или правожелудочковой недостаточности.

Существует еще один объективный метод оценки безопасности сердечных гликозидов. Обнаружено, что по величине коэффициента  $Na/K$  в эритроцитах можно судить у каждого больного о приближении концентрации сердечного гликозида в его организме к токсичному уровню. Дело в том, что существует прямая зависимость между степенью угнетения мембранной АТФазы миоцитов в миокарде (см. ниже подраздел о нежелательных эффектах) и эритроцитах.

**Взаимодействие.** Существует целый ряд лекарственных препаратов, которые традиционно рассматривают как синергисты сердечных гликозидов, назначая вместе с последними каждому больному. К необходимости их применения должен существовать осмысленный дифференцированный подход, так как синергисты гликозидов потенцируют их действие тогда, когда либо нарушены процессы жизнедеятельности миокарда, на которые синергист способен оказать влияние, либо тогда, когда его содержание в организме снижено. Стероидные анаболизанты, калия оротат, рибоксин, витамины  $B_6$ ,  $E$ ,  $B_{12}$  и  $B_5$  усиливают лечебный эффект сердечных гликозидов тогда, когда существенно снижены анаболические процессы в миокарде: синтез сократимых белков и белков-ферментов, обеспечивающих миокард макроэргическими соединениями и пластическим материалом. Возбудимость клеточных элементов проводящей системы сердца и сократимого миокарда, интенсивность обмена, главным образом углеводов и жиров, регулируют витамины  $C$ ,  $B_1$  (кокарбоксилаза),  $B_2$ , кальция пантотенат, препараты калия. Их

целесообразно использовать вместе с сердечными гликозидами при недостаточности кровообращения для ликвидации последствий гипоксии миокарда, нарушений КОС и ионного баланса, что ускорит и усилит эффективность гликозидов.

Требует особого внимания совместное назначение сердечных гликозидов и мочегонных средств. Если в отношении их применения с фуросемидом нет единого мнения (от заключения, что под влиянием фуросемида возрастает экскреция дигосина параллельно с увеличением диуреза, до вывода, что даже самые сильные мочегонные не влияют на выведение сердечных гликозидов), то по поводу одновременного назначения гликозидов и спиронолактона известно, что последний увеличивает биотрансформацию сердечных гликозидов (дигитоксина и дигосина) в печени, снижает период полувыведения их из крови, что затрудняет достижение дигитализации и требует увеличения поддерживающих доз препаратов. Кроме того, спиронолактон снижает эффективность сердечных гликозидов, так как уменьшает их поглощение саркоплазматическим ретикуломом. Существенно, что при комбинировании сердечных гликозидов со спиронолактоном снижается опасность возникновения аритмий и улучшается переносимость гликозидов при инфаркте миокарда. Эти эффекты обусловлены калийсберегающим эффектом спиронолактона. Необходима осторожность при длительном совместном использовании сердечных гликозидов с диуретиками тиазидового ряда, так как они способствуют развитию гиперкальциемии, предрасполагающей к возникновению интоксикаций гликозидами, и гипонатриемии, затрудняющей возврат калия в миокард.

Несмотря на небольшое количество сердечных гликозидов, циркулирующее в плазме крови, длительное назначение вместе с ними (особенно с дигитоксеном) лекарственных веществ, вытесняющих гликозиды из связи с белками плазмы крови, может увеличить их концентрацию в тканях, в частности в миокарде, в результате чего возрастают эффективность сердечных гликозидов и опасность интоксикаций. К таким лекарственным веществам относятся: хинидин, нестероидные противовоспалительные средства, сульфаниламиды, непрямые антикоагулянты, фенобарбитал. Следует подчеркнуть, что большинство из перечисленных препаратов лишь в высоких терапевтических дозах вытесняют сердечные гликозиды из связи с белками плазмы крови.

Существует ряд лекарственных средств, совместное применение с которыми сердечных гликозидов способствует появлению симптомов интоксикации последними. К таким препаратам относятся: амфотерицин В, глюкокортикоиды, мочегонные, концентрированные растворы глюкозы, инсулин (все они способствуют развитию гипокальциемии); катехоламины (повышают чувствительность миокарда к сердечным гликозидам, снижают толерантность к ним); резерпин (способствует осво-

бождению катехоламинов из пресинаптических окончаний на начальных этапах своего действия, до истощения пресинапов), ксантины (теофиллин), которые, как и адреномиметики, задерживают кальций в миокарде; гипотензивные средства, которые замедляют экскрецию сердечных гликозидов.

Фенобарбитал, другие противосудорожные средства, бутадилон даже в низких терапевтических дозах являются индукторами ферментов печени, участвующих в биотрансформации гликозидов, что снижает их эффективность. Рифампицин, изониазид, этambutол усиливают гидроксилирование дигитоксина, снижая его лечебное действие.

Дигиталин увеличивает освобождение катехоламинов, способствуя развитию аритмий при лечении сердечными гликозидами; применение на таком фоне фторотанового наркоза приводит к их ликвидации.

Перечень лекарственных средств, замедляющих всасывание гликозидов, приведен выше.

*Нежелательные эффекты*, наблюдаемые при назначении сердечных гликозидов, являются по существу симптомами интоксикаций, и их появление требует снижения доз или отмены препаратов, а также проведения мероприятий по лечению интоксикации.

Широта терапевтического действия разных гликозидов примерно одинакова: терапевтическая доза составляет около 60 % токсической. Поэтому, при одних и тех же условиях применения разных сердечных гликозидов, вероятность возникновения интоксикации практически одинакова, но те препараты, которые чаще используют для быстрой дигитализации в тяжелых и острых или подострых случаях сердечной недостаточности, чаще вызывают интоксикации (особенно при внутривенном введении).

Механизм развития интоксикаций заключается в том, что токсические концентрации гликозидов, создающиеся в тканях, в частности в миокарде, снижая активность мембранной АТФазы, нарушают функцию «калий-натриевого насоса». Ингибирование фермента приводит к нарушению возврата в клетку калия (торможение процессов метаболизма в миокарде, уменьшение поляризации клеток проводящей системы и миоцитов), к накоплению натрия в клетках (повышение возбудимости — основа аритмий), к увеличению входа и нарушению выхода кальция (гиподиастолия). Калий — антагонист, а кальций — синергист токсического действия сердечных гликозидов, так как первый активирует, а второй угнетает активность мембранной АТФазы. У детей до подросткового возраста существенное ингибирование фермента, приводящее к развитию картины интоксикации, возникает при более высоких концентрациях сердечных гликозидов в плазме крови, чем у взрослых. Для дигитоксина эти концентрации составляют соответственно: 4...4,4 нг/мл и 2,9...3,3 нг/мл.

Симптомы интоксикации не отличаются при использовании разных сердечных гликозидов. Сердечные аритмии возникают пример-

но в 90...95% случаев интоксикаций, в 65% случаев они являются единственными симптомами. Если у взрослых наиболее частыми формами аритмий являются желудочковые тахикардии и нарушения атриовентрикулярной проводимости, то у детей преобладают синусовые аритмии и нарушения атриовентрикулярной проводимости. Признаками интоксикации могут быть уменьшение сократимости миокарда (резидиум сердечной недостаточности) и ухудшение коронарного кровотока (появление или учащение приступов стенокардии). В 11...40% случаев (по данным разных авторов) при интоксикациях наблюдаются диспепсические расстройства: анорексия, тошнота, рвота, обильное слюноотделение, дискомфорт и боли в животе. Эти симптомы имеют в основном центральное происхождение и редко у детей предшествуют появлению аритмий. Среди других симптомов интоксикаций следует отметить «глазные» симптомы (окрашивание предметов в желтый или зеленый цвет, мелькание «мушек» перед глазами, снижение остроты зрения, скотомы, макро- и микропсия) и неврологические симптомы (слабость, утомляемость, бессонница, головные боли и головокружения, депрессия, спутанность сознания, афазия, делириозные состояния). Редкими проявлениями интоксикаций сердечными гликозидами являются аллергические реакции, нарушения свертывания крови, тромбозы, гинектомия.

Существует целый ряд факторов, способствующих интоксикациям сердечными гликозидами. Одним из главных факторов является дефицит калия: общий дефицит калия в организме — гипокалиемия и дефицит калия в миокарде — гипокалигестия миокарда. Общий дефицит калия может развиваться при гемолизе (здесь еще один фактор, способствующий интоксикации: использование гепарина, приводящее к вытеснению гликозидов из связи с белками плазмы крови свободными жирными кислотами), при повторной рвоте и диарее, при назначении диуретиков, АКГГ, глюкокортикоидов, инсулина. Еще большее значение в снижении толерантности к сердечным гликозидам имеет регионарная сердечная гипокалигестия. Она развивается при воспалительных поражениях миокарда, причем чем больше мышечных клеток поражено воспалением, тем ниже эффективность сердечных гликозидов и толерантность к ним. Гипокалигестия миокарда возникает при гипоксических состояниях: легочное сердце, легочные эмболии, инфаркт миокарда, электроимпульсная терапия. Гиперкальциемия и гипонатриемия также способствуют развитию интоксикаций. Ранее обсуждалась роль недостаточности почек и печени в фармакокинетике разных сердечных гликозидов и возможности их кумуляции, элиминации при заболеваниях этих органов.

К факторам, способствующим развитию интоксикаций, относится и совместное применение с препаратами сердечных гликозидов некоторых других лекарственных средств, что обсуждено в предыдущем разделе.

Лечение интоксикаций сердечными гликозидами включают в себя следующие мероприятия: отмену препарата (особенно при появлении аритмий); назначение лекарственных средств типа холестирамина, связывающих сердечные гликозиды в просвете желудочно-кишечного тракта (эти препараты назначают даже при внутривенном введении сердечных гликозидов, учитывая циркуляцию их по «кругу» печень — желчь — кишечник — кровь — печень); нормализацию КОС и ионного баланса, если они нарушены; препараты калия (лучше типа панангина) для ликвидации гипокалигестии миокарда и повышения активности мембранной АТФазы; унитиол — донатор сульфгидрильных групп, связывающий «излишки» сердечных гликозидов, на его фоне можно продолжить лечение после ликвидации признаков интоксикации. В качестве противоаритмических средств наиболее эффективны дифенин, лидокаин, анаприлин (в связи с высокой значимостью адренергических систем в патогенезе интоксикаций). Антикальциевые препараты типа верапамила препятствуют поступлению кальция в миокард, облегчая течение интоксикаций.

Быстро действуют препараты, связывающие кальций (динатриевая соль ЭДТА, цитрат натрия), однако они уступают унитиолу по целесообразности применения, так как, во-первых, их эффект короток, а, во-вторых, они не только способствуют купированию токсического действия сердечных гликозидов, но и тормозят осуществление их терапевтических эффектов.

При интоксикациях сердечными гликозидами начали с успехом использовать гормон щитовидной железы тиреокальцитонин (антагонист паратормона) в виде препарата кальцитрина, антигеля, полученные иммунизацией животных конъюгатами сердечных гликозидов с белковыми носителями.

**Формы выпуска, дозы и режим применения** основных сердечных гликозидов. Дигитоксин выпускают в таблетках по 0,0001 г и в свечах по 0,00015 г; дигоксин — в виде таблеток по 0,00025 г и в 0,025% растворе по 1 мл в ампулах; строфантин — в ампулах по 1 мл 0,05% раствора; коргликон (новогаленовый препарат майского ландыша) — в ампулах по 1 мл 0,06% раствора.

Методика назначения больному сердечных гликозидов существенно отличается от режима дозирования большинства лекарственных препаратов. Применение сердечных гликозидов делится на 2 этапа. Во время I этапа производят насыщение организма больного, а точнее миокарда, препаратом до достижения его терапевтической концентрации в органе-мишени, т.е. в сердце. О том, что последняя достигнута, судят по перечисленным выше критериям эффективности. На этом, первом, этапе препарат вводят больному, ориентируясь на известную возрастную, усредненную дозу насыщения (дигитализации). Ее вводят больному, в зависимости от тяжести и остроты его состояния, разными методами. Существует

быстрый темп насыщения (24...36 ч), средний или умеренно быстрый (3 сут) и медленный (5...7 сут). Во время этапа насыщения больной должен находиться под постоянным контролем, так как его индивидуальная доза насыщения (или индивидуальная полная терапевтическая доза) может оказаться меньше или больше усредненной дозы насыщения. Индивидуальная полная терапевтическая доза сердечного гликозида — это суммарное количество препарата, оставшееся (из-за непрерывного процесса элиминации) в организме больного к моменту достижения полного лечебного эффекта, но без каких-либо признаков интоксикации. Полная терапевтическая доза создается в организме больного повторным введением разовых доз препарата. Чем быстрее темп насыщения, тем скорее возникает полная выраженность лечебного эффекта, легче подсчитать индивидуальную дозу насыщения (см. ниже). Однако, чем быстрее темп дигитализации, тем опаснее развитие интоксикации, тем менее управляем процесс дигитализации. Индивидуальная полная терапевтическая доза достигается и подсчитывается следующим образом.

Предположим, что средняя доза насыщения для ребенка данного возраста составляет 60 мг/кг дигоксина (0,06 мг/кг), а масса ребенка равна 10 кг. Расчетная доза насыщения составит 0,6 мг (0,06 мг/кг · 10 кг). При быстром темпе дигитализации эту дозу целесообразно ввести в виде 4 (не менее), а лучше 6 разовых доз за 24 или 36 ч. Чем большим будет дробление дозы насыщения, тем меньше вероятность возникновения признаков интоксикации уже после введения одной из разовых доз препарата. При среднем темпе дигитализации в 1-й день назначают  $\frac{1}{2}$  дозы насыщения в 3—4 приема, во 2-й и 3-й день — по  $\frac{1}{4}$  дозы насыщения в 2 приема каждую. Таким образом, ребенок в нашем примере должен получить в 1-й день 0,3 мг, во 2-й и 3-й — по 0,15 мг дигоксина. Однако ежедневно 20...35% (по-разному у разных больных) от количества дигоксина, находящегося в организме больного, выводится. Если, например, у данного больного элиминация составляет 25%, то к концу 1-х суток в его организме останется не 0,3 мг, поступивших за 1-й день (при условии, что дигоксин вводится внутривенно или всасывается при приеме внутрь на 100%), а 0,225 мг: 0,3 мг минус 0,075 мг (25% от 0,3 мг). К концу 2-х суток в организме будет не 0,45 мг (0,3 мг + 0,15 мг), как рассчитывалось, а 0,225 (остаток на конец 1-х суток) и 0,15 мг (количество, введенное за 2-е сутки) минус 0,094 (25% от 0,225 + 0,15), т.е. около 0,28 мг. Таким образом, называя в 1-й день точно  $\frac{1}{2}$  дозы насыщения, а во 2-й и 3-й — по  $\frac{1}{4}$ , мы не сможем к концу 3-х суток «выйти», как рассчитывали, на насыщающие миокард концентрации дигоксина. В связи со сказанным на практике целесообразно поступать следующим образом (используя данные нашего примера): в 1-й день назначить в 3—4 приема  $\frac{1}{2}$  дозы насыщения (0,3 мг);

во 2-й день —  $\frac{1}{4}$  дозы (0,15 мг) и ту часть дозы 1-х суток, которая элиминировалась за 1-й день (0,075), т.е. 0,225 мг; в 3-й день —  $\frac{1}{4}$  дозы (0,15 мг) и ту часть дозы 1-го и 2-го дня (0,225 мг + 0,225 мг = 0,45 мг), которая элиминировалась за 2-е сутки (0,11 мг: 25% от 0,45 мг), т.е. 0,26 мг. При таком дозовом режиме к концу 3-го дня ребенок получит: 0,34 мг (остаток на конец 2-х суток) + 0,26 мг (ввели за 3-и сутки), т.е. 0,6 мг — расчетную дозу насыщения. Если эта доза совпадает с индивидуальной полной терапевтической дозой больного (фактически она может составлять 25...200% от расчетной), то поддерживающая доза 0,15 мг/сут (25% от 0,6 мг) будет компенсировать суточную элиминацию дигоксина.

Если к началу 4-х суток полный терапевтический эффект не достигнут, необходимо продолжать насыщение, назначая ту же дозу дигоксина, что и в 3-й день (в 2—3 приема), и внимательно наблюдая за больным, чтобы не пропустить, с одной стороны, достижения лечебного эффекта, а с другой — симптомов интоксикации.

После достижения терапевтического эффекта подсчитывают, какая доза дигоксина (с учетом элиминации препарата) вызвала этот эффект, и переходят на поддерживающие дозы, равные количеству дигоксина, выводимому из организма за сутки (20...35% от полученной величины полной терапевтической дозы у данного больного). Заранее определить, выбрать ли в качестве поддерживающей дозу дигоксина, равную  $\frac{1}{3}$  или  $\frac{1}{2}$  от дозы насыщения, не представляется возможным. В решении этой задачи может помочь сравнение индивидуальной и расчетной доз насыщения. Если индивидуальная доза меньше расчетной, то элиминация дигоксина, видимо, происходит медленнее, чем у среднего больного. В этом случае целесообразнее начинать поддерживающую терапию с дозы, равной  $\frac{1}{3}$  от дозы насыщения, а затем, ориентируясь на критерии эффективности сердечных гликозидов, корректировать величину поддерживающей дозы. Если индивидуальная доза насыщения достигнута позже, чем планировалось, если она больше, чем расчетная, то начинать поддерживающую терапию целесообразнее с дозы, равной  $\frac{1}{3}$  от дозы насыщения.

При медленном темпе дигитализации средняя возрастная доза насыщения делится на количество частей, равное числу дней, за которые врач планирует достижение полной терапевтической дозы. В нашем примере при дозе насыщения 0,6 мг и проведении дигитализации за 5 дней ежедневно нужно было бы вводить 0,12 мг, если бы не существовал процесс элиминации. Учитывая его, целесообразно, начиная со 2-го дня, вводить в организм больного ежедневно не 0,12 мг, а большую на 25...30% дозу, чтобы хотя бы частично компенсировать процесс элиминации дигоксина и за 5 дней ввести в организм больного дозу, близкую к расчетной. В табл. 14 представлены данные, показывающие, что, даже увеличивая со 2-го дня суточную дозу диго-

Расчет остающейся в организме дозы дигоксина при медленном темпе дигитализации (5 дней)

Сутки	Введенная доза, мг	Осталось бы к концу суток, если бы не было элиминации, мг	Количество, элиминировавшееся за текущие сутки (25%), мг	Остаток к началу следующих суток, мг
1	0,12	0,12	0,03	0,09
2	0,16	0,25	0,06	0,19
3	(0,12 + 33 % от 0,12)	0,35	0,09	0,26
4	0,16	(0,19 + 0,16)	0,1	0,32
5	0,16	0,42	0,12	0,36
		(0,26 + 0,16)		
		0,48		
		(0,32 + 0,16)		

Таблица 15

Ориентировочные дозы насыщения дигоксином и дигитоксиком (мг/кг) у детей разного возраста

Препарат	Путь введения	Возраст					Коэффициент элиминации, %
		новорожденный		1 мес.. 2 года	2...10 лет	старше 10 лет и взрослее	
		недоно- шенный	доно- шенный				
Дигитоксин Дигитоксин	Внутрь	0,02...0,03	0,02...0,03	0,03...0,06	0,02...0,04	0,02...0,03	7...10*
	»	0,04...0,05	0,05...0,06	0,06...0,08	0,04...0,06	0,03...0,04	
	Внутривенно	0,02...0,03	0,03...0,04	0,04...0,06	0,03...0,04	0,03	20...35

\* При недлительном назначении.

ксина на  $\frac{1}{3}$ , за 5 сут не удается накопить в организме расчетную среднюю дозу насыщения препарата, равную в нашем примере 0,6 мг.

Расчеты, представленные в табл. 14, свидетельствуют о том, что за планируемые 5 дней насыщение будет достигнуто только у тех больных, у которых индивидуальная полная терапевтическая доза меньше средней возрастной дозы насыщения. У остальных больных дигитализацию нужно будет продолжить до достижения полного терапевтического эффекта, используя ту же дозу, что и во 2...5-е сутки, или даже несколько большую дозу, учитывая увеличение элиминируемой части дигоксина с возрастанием его количества в организме. После достижения дозы насыщения поддерживающие дозы определяются так же, как при среднем темпе дигитализации (см. выше).

При необходимости сердечные гликозиды могут применяться длительно, непрерывным курсом. В табл. 15 представлены средние возрастные дозы насыщения дигоксином и дигитоксиком и их коэффициенты элиминации.

Дозирование строфантина: 0,02...0,03 мг/кг — доза насыщения, вводится за 1-е сутки в 3 инъекции с интервалом

8...12 ч, поддерживающая доза составляет 0,01...0,015 мг/(кг·сут); ее вводят, начиная со 2-х суток назначения строфантина, в 2 инъекции.

Коргликон назначают по 0,045 мг/кг в сутки ежедневно в 3 введения.

**Глюкагон. Фармакодинамика.** Этот гормон поджелудочной железы увеличивает ударный и сердечный индексы, минутный объем сердца. Положительный инотропный эффект глюкагона имеет иной механизм, чем у сердечных гликозидов, так как может развиваться на их фоне. Не связан он и с функцией адренергических систем сердца: глюкагон усиливает работу сердца и на фоне блокады  $\beta$ -адренорецепторов. Скорее всего, существуют особые глюкагоновые рецепторы, стимуляция которых приводит к активации аденилатциклазы и увеличению синтеза циклического АМФ-главного посредника эффектов глюкагона.

Под влиянием глюкагона умеренно возрастает частота сердечных сокращений, повышение потребности миокарда в кислороде компенсируется увеличением коронарного кровотока. Глюкагон улучшает проводимость в предсердиях, атриовентрикулярной системе и в желудочках. Этот эффект рассматривают как следствие нормализации глюкагоном гемоди-

намики и увеличения концентрации внутриклеточного калия с возрастанием поляризации клеток и волокон проводящей системы и усилением функции синусного узла как главного водителя ритма. Улучшение глюкагоном проводимости делает успешным его использование при интоксикациях сердечными гликозидами.

Увеличение силы сердечных сокращений, вызываемое глюкагоном, приводит к некоторому возрастанию артериального давления, однако у большинства больных общее периферическое сопротивление сосудов снижается, что облегчает работу сердца. Под влиянием глюкагона возрастает диурез в основном в связи с улучшением кровоснабжения почек.

Важные эффекты вызывает глюкагон, действуя на системы биологически активных веществ и метаболизм. Под его влиянием нормализуются активность калликреин-кининовой системы и содержание адреналина и норадреналина в крови больных, возрастает артериализация крови, нормализуются показатели КОС. Глюкагон — антагонист инсулина. Через  $\alpha$ МФ он увеличивает содержание глюкозы в крови за счет активации фосфоорилазы гликогена и снижения активности гликоген-синтетазы в печени.

**Фармакокинетика** глюкагона мало изучена. Известно, что он быстро инактивируется в печени, почках, плазме крови и в местах своего действия на тканевые рецепторы. Эффекты глюкагона продолжаются 20...30 мин после однократного внутривенного введения. Период полувыведения глюкагона из крови равен 3...6 мин.

**Показания к применению.** Усиление сокращений сердца, вызываемое глюкагоном, выражено слабее, чем положительный инотропный эффект сердечных гликозидов или симпатомиметиков. В связи с этим его рекомендуют применять вместе с сердечными гликозидами для суммации их кардиостимулирующего действия и предупреждения нежелательных влияний гликозидов на ритм сердечной деятельности и проводимости. Однако глюкагон имеет и самостоятельное значение, особенно тогда, когда применение сердечных гликозидов затруднено или опасно. Такими показаниями для использования глюкагона являются: застойная сердечная недостаточность с брадикардией, нарушениями ритма и проводимости; кардиогенный шок; сердечная недостаточность при полном блоке и фибрилляциях желудочков. Чаще глюкагон применяют при острой сердечной недостаточности, возможно его использование короткими курсами и в случаях хронической недостаточности кровообращения.

**Оценка эффективности и безопасности** производится по выраженности лечебных и нежелательных эффектов глюкагона.

**Взаимодействие.** Показан синергизм во влиянии на гемодинамику глюкагона с симпатомиметическими аминами, с сердечными гликозидами и диуретиками. Положительно расценивают сочетание глюкагона с  $\beta$ -адренолитиками и кислородом (лидокаином) при аритмиях.

**Нежелательные эффекты,** возникающие под влиянием глюкагона, можно разделить на реакции, наблюдаемые и при однократном, и при курсовом введении: тошнота, рвота, ухудшение коронарного кровообращения, гипертонические кризы у больных феохромоцитомой, и на реакции, имеющие место при повторном назначении глюкагона: гипокалиемия и гипергликемия во время приема, гипогликемия после прекращения введения, геморрагические явления при комбинировании глюкагона с антикоагулянтами. Больным, получающим антикоагулянты и страдающим феохромоцитомой, глюкагон противопоказан. Возникновение рвоты и симптомов стенокардии требует снижения доз или отмены препарата.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Глюкагон выпускают в виде раствора или в виде порошка в ампулах, содержащих разное количество препарата. Готовый ампульный раствор или приготовленный из порошка и растворителя разбавляют изотоническим раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы. Разбавленный раствор пригоден для длительного использования.

Глюкагон вводят внутривенно струйно или внутривенно капельно в течение нескольких часов. Взрослым глюкагон вводят однократно в дозе 4...5 мг, у детей рекомендуют использовать несколько большие дозы: 3...5 мг/м<sup>2</sup>, что составляет около 0,15...0,25 мг/кг для детей 1 года, 0,12...0,2 мг/кг для детей 5 лет и 0,1...0,17 мг/кг для 10-летних детей. При внутривенном капельном введении взрослым влияют глюкагон со скоростью в среднем 3...5 мг/ч (от 2,5 до 16 мг/ч), средняя суточная доза составляет 5...15 мг; курс лечения — 4 сут. Детям глюкагон вводят внутривенно капельно со скоростью 0,075...0,15 мг/(м<sup>2</sup>·мин), что составляет у детей 1 года 0,22...0,45 мг/(кг·ч), 5 лет — 0,18...0,36 мг/(кг·ч), 10 лет — 0,15...0,3 мг/(кг·ч).

**$\beta$ -Адреномиметики.** К этой группе лекарственных средств относится прежде всего такие хорошо известные препараты, как адреналин (см. гл. 14), который является одновременно сильным стимулятором  $\alpha$ -адренорецепторов, и изадрин (изопреналин, новодрин, зусипран), возбуждающий только  $\beta$ -адренорецепторы. Эти препараты способны существенно повысить сократительную функцию миокарда, однако одновременно они значительно увеличивают частоту сердечных сокращений, повышают потребность миокарда в кислороде, не компенсируя энерготраты улучшением коронарного кровообращения. В связи с этим адреналин и изадрин не применяют при острых и хронических формах сердечной недостаточности.

В реаниматологии используют введение адреналина (или изадрина) в полость сердца при внезапном резком замедлении или прекращении его сокращений. В этих случаях применяют комбинацию 0,1% раствора адреналина гидрохлорида и 0,1% раствора атропина сульфата по 0,05 мл на 1 год

жизни с 10% раствором кальция хлорида по 0,3...0,5 мл на 1 год жизни.

К группе  $\beta$ -адреномиметиков, оказывающих влияние на функцию миокарда, относятся также оксифедрин (ильдамен, мисофедрин) и нонахлазин. Оба препарата, оказывая положительное воздействие на кровоснабжение и метаболизм миокарда, используются при коронарной недостаточности. Их способность увеличивать сократимость миокарда стала основой попыток применения этих  $\beta$ -адреномиметиков для лечения сердечной недостаточности. Имеется большой опыт использования нонахлазина с этой целью у взрослых.

**Фармакодинамика.** За счет стимуляции  $\beta_1$ -адренорецепторов миокарда нонахлазин вызывает положительный инотропный эффект. Параллельно возникает и увеличение частоты сердечных сокращений, возрастает потребление сердцем кислорода, однако эти эффекты выражены относительно меньше, чем увеличение сократимости миокарда и коронарного кровотока. Нонахлазин повышает содержание норадреналина в сердечной мышце, стимулируя трофику миокарда; под его влиянием возрастают активность фосфорилазы и гликогенолиз. В увеличении метаболических процессов и расширении просвета коронарных сосудов играет роль стимуляция нонахлазином  $\beta_2$ -адренорецепторов. Они же ответственны за бронхоспазмолитический эффект нонахлазина и снижение давления в легочной артерии.

Показана достаточно высокая эффективность нонахлазина при легочно-сердечной недостаточности у детей, обусловленная в большей степени бронхоспазмолитическим действием, чем влиянием на миокард. Нонахлазин может улучшать атриовентрикулярную проводимость и способствовать устранению синусовой брадикардии, вызванной сердечными гликозидами, усиливая кардиотоническое действие последних.

При сердечной недостаточности, связанной с пороками сердца, нонахлазин мало эффективен; он может ухудшать состояние больных при легочной гипертензии, обусловленной увеличением легочного кровотока или затруднением оттока крови из малого круга кровообращения.

**Фармакокинетика** нонахлазина изучена недостаточно. При приеме препарата внутрь в жидкой форме максимальная концентрация в крови взрослых создается через 2 ч.

**Нежелательные эффекты:** головная боль, ощущение тяжести и жара в области сердца, повышение артериального давления, переходящая желудочковая экстрасистолия, парестезии, чувство дрожи в теле. Выраженные нарушения функции почек и печени являются противопоказанием к назначению нонахлазина.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Нонахлазин выпускают в таблетках по 0,03 г, покрытых оболочкой голубого цвета, и в виде 1,5% раствора (по 25 мл) для приема внутрь. Назначают до еды, начиная с малых доз,

детям младшего возраста по 15 мг ( $1/2$  таблетки или 1 мл раствора) 3 раза в день, детям старшего возраста через 3...5 дней приема указанной дозы и при отсутствии терапевтического эффекта — по 30 мг (или 2 мл раствора) 2—3 раза в день.

## СРЕДСТВА, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКУЮ РАЗГРУЗКУ СЕРДЦА

В эту группу входят вазодилаторы и мощные препараты.

**Вазодилаторы.** Использование в последние годы периферических вазодилаторов для лечения сердечной недостаточности открыло новые возможности фармакотерапии этого тяжелого состояния. Вазодилаторы делят на 3 группы:

1. Венозные вазодилаторы (нитраты) снижают преднагрузку. Это происходит в связи с возрастанием емкости венозного русла, депонированием крови и уменьшением ее возврата в правое предсердие: снижается конечное диастолическое давление в правом желудочке, уменьшаются давление в системе легочных сосудов и давление наполнения левого желудочка, снижается конечное диастолическое давление в левом желудочке. В результате увеличиваются ударный объем и сердечный выброс.

2. Артериальные вазодилаторы (апресин, фентоламин) снижают посленагрузку, так как, расширяя артерии, уменьшают общее периферическое сопротивление сосудов; при этом облегчается работа сердца по изгнанию крови в большой круг кровообращения, увеличиваются ударный объем и сердечный выброс.

3. Вазодилаторы смешанного действия (артериальные и венозные: натрия нитропруссид, празин, ганглиоблокаторы), уменьшая и преднагрузку, и посленагрузку, эффективнее, чем препараты 1-й и 2-й групп, облегчают и усиливают результативность работы сердца. Облегчение работы сердца по изгнанию крови, снижение систолического напряжения миокарда приводят к уменьшению потребности его в кислороде, снижают кислородную задолженность и улучшают метаболизм миокарда.

Накопился определенный опыт, позволяющий дифференцированно подходить к назначению вазодилаторов, относящихся к разным группам. Венозные вазодилаторы эффективны у больных с повышенным давлением в системе легочной артерии, высоким конечным диастолическим давлением и давлением наполнения желудочков, но с сохраненным сердечным выбросом. При низком сердечном выбросе и высокой преднагрузке более эффективны вазодилаторы смешанного действия.

Чаще вазодилаторы применяются для лечения острой сердечной недостаточности, в

частности при отеке легких, когда высокоэффективны венозные вазодилататоры (нитроглицерин) и препараты смешанного действия.

В последнее время вазодилататоры начали применять при хронической сердечной недостаточности: для лечения врожденных и приобретенных пороков сердца (недостаточности митрального клапана и аортальных клапанов — артериальные вазодилататоры), при застойной (но не обструктивной) кардиомиопатии, после хирургического лечения врожденных пороков сердца у детей.

## ВЕНОЗНЫЕ ВАЗОДИЛАТОРЫ

**Нитроглицерин. Фармакодинамика.** Увеличивает функциональную активность нейронов структур мозга, оказывающих тормозное влияние на симпатическую импульсацию к сосудам (в основном к венам большого и малого круга кровообращения) и к сердцу. Расширение вен большого круга приводит к депонированию крови, снижаются венозный возврат крови к сердцу, конечное диастолическое давление, уменьшаются размеры сердца и объем крови в сосудах легких. Все это облегчает работу сердца, уменьшает потребность миокарда в кислороде, улучшает метаболизм в сердечной мышце. Одновременно нитроглицерин улучшает кровоснабжение подзидокардиального миокарда — области, где чаще всего возникают нарушения кровоснабжения. Нитроглицерин оказывает и прямое (миотропное) сосудорасширяющее действие. В результате комплекса влияний нитроглицерина на миокард и сосуды возрастает сократимость сердечной мышцы, увеличивается сердечный выброс.

**Фармакокинетика.** Нитроглицерин хорошо всасывается при приеме внутрь, однако быстро биотрансформируется в печени, и поэтому такой путь введения препарата иррационален — создаются низкие концентрации в крови. В клинической практике применяются следующие пути введения нитроглицерина: сублингвальный, кожный, внутривенный и интритальный (последним вводят препараты нитроглицерина продленного действия).

После сублингвального приема нитроглицерина в виде таблетки, содержащей 0,6 мг препарата, максимальная концентрация его в крови ( $2,3 \pm 0,36$ ) нг/мл — цифры приводятся для сравнения с таковыми после приема других препаратов или использования других путей введения — создается через 2...3 мин; через 7...8 мин она снижается на 50%. Через 20 мин в крови определяются лишь следы нитроглицерина. Период полувыведения его составляет 1...4,4 мин; общий клиренс — 0,3...1 л/(мин·кг)<sup>1</sup>. Динитроглицерин — активный метаболит нитроглицерина имеет другие параметры фармакокинетики:  $Cl =$

2,2 мл/(мин·кг);  $V_d = 0,34$  л/кг;  $t_{1/2} = 1,8$  ч. После приема внутрь таблетки одного из препаратов нитроглицерина продленного действия, содержащей 2,5 (2,6) мг нитроглицерина, последний в крови не определяется при использовании для анализа метода газожидкостной хроматографии с детектором электронного захвата, чувствительность которого может быть 0,1 нг/мл. Через 20 мин после приема внутрь таблетки пролонгированного нитроглицерина, содержащей 6,5 мг препарата, его концентрация в крови составляет 0,1 нг/мл. Максимальная концентрация — 0,2...0,3 нг/мл — определяется у разных больных через 20...60 мин. В течение последующих 2 ч она не снижается ниже 0,1 нг/мл. После нанесения на кожу столбика мази нитроглицерина длиной 25 мм, содержащего около 15 мг препарата, в крови определяется через 20 мин уровень нитроглицерина, равный 0,1 нг/мл; пик концентрации составляет 0,2...0,3 нг/мл, в течение по крайней мере 1 ч она не снижается менее 0,1 нг/мл.

Биотрансформация нитроглицерина в печени осуществляется путем его соединения с глутатионом. В процессе этой реакции образуются ди- и мононитраты глицерина, а конечным продуктом ее является глицерин (нитроглицерин — это тринитрат глицерина). Метаболиты нитроглицерина значительно менее активны, чем он сам: динитрат — в 10 раз, иеорганический нитрат — в 40 раз, мононитрат — неактивен.

Динитраты и мононитраты глицерина выводятся с мочой (в неизменном виде или в связанном с глюкуроновой кислотой) и с выдыхаемым воздухом.

Длительность действия нитроглицерина не принято обсуждать, так как сам нитроглицерин применяется главным образом для ликвидации приступа стенокардии, который купируется, как правило, через несколько минут после приема под язык таблетки препарата. При использовании мази нитроглицерина (мазь интронг, нитро 2% мазь) эффект возникает через 15...30 мин и сохраняется 1...3 ч (максимально 5 ч). Длительность действия суспензии<sup>1</sup> и нитро-макс<sup>1</sup> составляет 4...5 ч, это интервал между приемами препарата (через 6...7 ч может наступить отрицательный эффект последствия — ухудшение питания миокарда). Продолжительность эффекта нитро-макс<sup>1</sup> на 2...3 ч превышает таковую у суспензии. Тринитролонг<sup>1</sup> при приеме внутрь начинает действовать через 60 мин (если подержать капсулу во рту, то через 20...30 мин), длительность эффекта составляет 4 ч и более. При использовании полимерных пленок с тринитролонгом эффект длится в зависимости от дозы 1...1,5 ч (1 мг препарата), 3...4 ч (2 мг) или до 6 ч (3 мг).

Оценки эффективности и безопасности нитроглицерина, как и всех вазодилатато-

<sup>1</sup> Приводимые параметры фармакокинетики нитроглицерина получены у взрослых, у детей кинетика препарата не изучена.

<sup>1</sup> Препараты нитроглицерина продленного действия.

ров, производится путем учета динамики состояния больного и нежелательных реакций на препараты. Известно также, что эффективность их зависит от величины давления наполнения левого желудочка. Уровень давления наполнения, при котором вазодилаторы наиболее эффективно увеличивают сердечный выброс, составляет 15...20 мм рт. ст. При понижении или нормальном давлении наполнения вазодилаторы снижают сердечный выброс, при повышении давления более 20 мм рт. ст. не приводят к дальнейшему увеличению выброса сердца.

Внутривенно вводимые вазодилаторы (нитроглицерин, натрия нитропруссид — см. ниже) применяют лишь в тех кардиологических центрах, где возможно мониторинговое наблюдение за гемодинамикой больных с использованием внутрисердечных методов исследования.

**Взаимодействие.** Фенобарбитал активирует метаболизм нитроглицерина, донаторы *SH*-групп (уинтол) восстанавливают сниженную чувствительность к препарату.  $\alpha$ -Адреномиметики, питуитрин, *m*-холинолитики ослабляют эффекты нитроглицерина. Сосудорасширяющие средства, этанол увеличивают опасность развития гипотонии, ортостатического коллапса.

**Нежелательные эффекты** препаратов нитроглицерина пролонгированного действия, которые применяются для лечения сердечной недостаточности, — это головная боль, приливы крови к лицу, тахикардия, постуральная гипотония; возможны обострения глаукомы, диарея. Внутривенное введение нитроглицерина при острой сердечной недостаточности опасно развитием резкой гипотонии, коллапса. Препараты нитроглицерина противопоказаны при индивидуальной непереносимости их, гипотонии, повышенном внутрисердечном давлении, при глаукоме.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Нитроглицерин выпускают в таблетках по 0,5 мг. Хранить их необходимо в стеклянных трубках (пробирках), плотно закупоренных. Каждые 2 мес препарат заменяют. В пластмассовых трубках препарат теряет активность на 50 % через 24 ч и на 80 % через 72 ч хранения. Допустим повторный прием 2...3 таблеток нитроглицерина (под язык) в течение 15 мин. Существует 1 % спиртовой раствор нитроглицерина: 3...4 капли соответствуют 0,5 мг. Нитроглицерин выпускают также в капсулах, содержащих 1 % масляный раствор нитроглицерина (0,5 или 1 мг).

Сустак, приготовленный методом микрокапсулирования, выпускают в таблетках по 2,6 и 6,4 мг (нитроглицерина). Принимают (взрослые) внутрь по 1 таблетке с интервалом 4...5 ч. Существуют сомнения в эффективности таблеток сустака (как и других препаратов пролонгированного действия), содержащих 2,6 мг нитроглицерина.

Нитронг тоже микрокапсулированный препарат нитроглицерина. Выпускают в таблетках, содержащих 2,6 и 6,5 мг последнего.

Интервал между приемом препарата (внутри, перед едой) — 7...8 ч. Мазь нитронг (нитро 2 % мазь) содержит 2 % масляный раствор нитроглицерина, ее наносят на кожу груди, живота или руки в виде столбика (выдавливая из тюбика) длиной 12,5; 25 или 50 мм, что соответствует 7,5; 15 или 30 мг нитроглицерина соответственно, и размазывают тонким слоем, не втирая, затем накрывают полиэтиленовой пленкой для лучшего всасывания и защиты одежды.

Тринитролонг наша фармацевтическая промышленность выпускает в виде овальной формы полимерных пленок, содержащих 1 или 2 мг нитроглицерина в составе биоразлагаемого полимера. Пленку прикрепляют после еды к слизистой оболочке полости рта, чаще всего в области верхней десны над клыками или премолярами. Выраженность и продолжительность действия индивидуальна и зависит от скорости рассасывания пленки и подбора дозы.

Раствор нитроглицерина водный для внутривенного введения готовят за рубежом из расчета 0,5 мг на 30 мл воды (один из вариантов). Его стерилизуют пропусканием через микропористые фильтры. Вводят с помощью специальных микронасосов, начиная со скорости 5...10 мкг/мин. Скорость введения увеличивают каждые 5 мин до достижения желаемого терапевтического эффекта, поддерживая затем выявленную постоянную скорость инфузии.

К венозным вазодилаторам-нитратам, кроме нитроглицерина и содержащих его препаратов, относятся также длительно действующие нитраты, как нитросорбид и эринит, которые могут быть использованы для лечения больных с хронической сердечной недостаточностью.

## АРТЕРИАЛЬНЫЕ ВАЗОДИЛАТОРЫ

**Апрессин (гидралазин).** Фармакодинамика. Относится к веществам мнотропного действия. Вмешивается на субклеточном уровне в процесс сокращения гладких мышц артерий и артериол. Их расширение приводит к уменьшению посленагрузки, к возрастанию сердечного выброса, силы и в меньшей степени — частоты сокращений сердца. При этом возрастает потребность миокарда в кислороде, могут возникнуть симптомы коронарной недостаточности. Не исключено прямое кардиостимулирующее действие апессина. Показано, что апессин снижает активность дофамин-гидроксилазы, уменьшая образование норадреналина и увеличивая коэффициент дофамин/норадреналин в стенках сосудов. Дофамин снижает общее периферическое сопротивление сосудов, а уменьшение синтеза норадреналина способствует этому эффекту.

Апрессин увеличивает почечный кровоток и клубочковую фильтрацию, его введение приводит к возрастанию мозгового кровообращения и может привести к подъему давления в ле-

гичной артерин, что нежелательно для больных с недостаточностью митрального клапана.

**Фармакокинетика.** Апрессин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта (более 80%), однако биоусвояемость его при приеме внутрь не превышает 50%, так как он инактивируется путем ацетилирования при первом прохождении через печень. У быстрых ацетиляторов биоусвояемость составляет приблизительно 30%, у медленных — около 50%. Биоусвояемость возрастает при приеме больших доз апессина или при назначении его с молоком.

Максимальная концентрация в крови создается через 3...4 ч после приема апессина внутрь, даже через 24 ч в крови еще определяется небольшое количество препарата. При внутривенном введении эффект апессина развивается не сразу (через 15...20 мин). Препарат на 87% связан с белками плазмы крови.

Биотрансформация апессина включает в себя не только N-ацетилирование, но и гидроксирование, и конъюгацию с глюкуроновой кислотой. С мочой выводится 12...14% неизмененного апессина. Период полувыведения его составляет 2,2...2,6 ч, клиренс равен 8...10 мл/(мин·кг). За 5 дней после однократного приема 100 мг апессина выводится 86% принятой дозы с мочой и 10,5% — с калом.

**Критерии оценки эффективности и безопасности** — см. «Нитроглицерин».

**Взаимодействие.** При выраженных нарушениях коронарного кровотока рекомендуется комбинировать апессин с β-адреноблокаторами. Эффективность препарата возрастает при его комбинировании с другими артериальными вазодилаторами и мочегонными средствами. Апрессин усиливает седативный эффект барбитуратов.

**Нежелательные эффекты:** головокружение, сердцебиение, потливость, анорексия, тошнота, рвота, заложенность носа, приливы крови к лицу, слезотечение, конъюнктивиты, парестезии, отеки. Эти явления, наблюдаемые, как правило, в начале лечения, при продолжении терапии исчезают. Если они носят стойкий характер, необходимо уменьшить дозу апессина. Иногда нежелательные реакции на апессин уменьшают противогистаминные средства. Реже наблюдаются тремор и судороги мышц. У 10% больных возникают острые ревматоидные состояния. Редко наблюдается синдром, напоминающий диссеминированную красную волчанку. Апрессин противопоказан при индивидуальной непереносимости, язве желудка, диффузных заболеваниях соединительной ткани.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Апрессин выпускают в таблетках (покрытых оболочкой) и драже по 0,01 и 0,025 г. У детей применяют препарат внутрь в дозе 1...2 мг/кг в сутки, разделенной на 3 приема. Максимальная суточная доза составляет 7 мг/кг, но не более 200 мг/сут. Внутривенно апессин вводят в дозе 0,2 мг/кг. Инъекцию можно повторить через 2...6 ч.

**Фентоламин (регитин). Фармакодинамика.** Является α-адренолитиком. Блокирует α<sub>1</sub>- (постсинаптические) и α<sub>2</sub>- (пресинаптические) адренорецепторы. Его воздействие на α<sub>1</sub>-адренорецепторы сосудов выявляется при введении больших доз. В терапевтических дозах (даже при внутривенном введении) сосудорасширяющее действие фентоламина обусловлено в большой степени прямым влиянием на гладкие мышцы стенок сосудов, главным образом артерий, артериол и прекапиллярных сфинктеров, но и вен тоже. В результате фентоламин вызывает снижение артериального давления и некоторое возрастание венозной емкости, общее периферическое сопротивление сосудов снижается, уменьшается давление в бассейне легочной артерии, особенно у больных с гипертензией малого круга кровообращения. Необходимо подчеркнуть, что длительного снижения давления в сосудах легких добиться с помощью фентоламина не удается. Есть сообщения о случаях парадоксального повышения давления в малом круге кровообращения, возникающего под влиянием фентоламина.

Фентоламин вызывает увеличение сердечного выброса. Этот эффект возникает и за счет рефлекторного воздействия на сердце, обусловленного расширением сосудов, и за счет блокады фентоламином α<sub>2</sub>-адренорецепторов, находящихся на мембране пресинаптических окончаний, что приводит к увеличению освобождения медиатора симпатической нервной системы (норадреналина) и усилению стимуляции им β<sub>1</sub>-адренорецепторов миокарда. Этот эффект предпологают и к возникновению аритмий сердечной деятельности. Увеличение сердечного выброса фентоламином возникает даже при сниженном давлении наполнения левого желудочка.

Блокадой фентоламином пресинаптических α<sub>2</sub>-адренорецепторов в холинергических синапсах и увеличением освобождения ацетилхолина обусловлены, по-видимому, парасимпатомиметические эффекты препарата: салivation, усиление перистальтики и диарея. Эти нежелательные реакции фентоламина снимаются атропином.

Фентоламин вызывает гистаминоподобные эффекты: стимулирует секретно желудочного сока, расширяет капилляры и увеличивает их проницаемость.

**Фармакокинетика** фентоламина изучена недостаточно. Известно, что препарат плохо всасывается при приеме внутрь, биоусвояемость его не превышает 20%. С мочой выводится в неизменном виде около 10% введенной дозы фентоламина.

**Показания к применению.** Фентоламин эффективен при лечении острой и хронической сердечной недостаточности. Он применяется у детей с пороками сердца (недостаточностью митрального и аортальных клапанов, дефектом межжелудочковой перегородки, атриовентрикулярной коммуникацией), с хроническими неспецифическими миокардитами.

**Критерии оценки эффективности и безопасности** — см. «Нитроглицерин».

**Нежелательные эффекты:** головокружение, покрасшение и зуд кожи, набухание слизистой оболочки носа, тошнота, рвота, понос, обострение язвенной болезни, гастрита. Кардинальные нежелательные реакции фентоламина — это тахикардия, боли за грудиной, сердечные аритмии. При передозировке возможно развитие ортостатического коллапса.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Фентоламин гидрохлорид выпускается в порошке и в таблетках по 0,025 г. За рубежом выпускается фентоламин метансульфонат, или мезилат, в ампулах для инъекций (1 мл 0,5% раствора). Средняя суточная доза фентоламина у детей для приема внутрь (после еды) составляет 2...3 мг/кг. Ее назначают в 3—5 приемов. Курс лечения — 3...4 нед и более. Внутривенно фентоламин вводят (взрослым) в качестве периферического вазодилатора при острой сердечной недостаточности, разводя 10 мг в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида. Скорость введения — 1,3 мг/мин или капельно по 10 мг/ч.

## ВАЗОДИЛАТОРЫ СМЕШАННОГО ДЕЙСТВИЯ

**Натрия нитропруссид (ниприд).** *Фармакодинамика.* Ниприд оказывает прямое миотропное действие на артерии и вены. Механизм этого действия недостаточно изучен, но обнаружено, что препарат снижает накопление кальция в миоцитах сосудистой стенки, уменьшая тонус сосудов. На другие гладкомышечные органы (желудочно-кишечный тракт, матка) нитропруссид натрия не оказывает существенного влияния. Расширяя резистивные и емкостные сосуды, препарат снижает пред- и посленагрузку. В отсутствие сердечной недостаточности сердечный выброс снижается или не изменяется. Однако если сердечный выброс снижен, то ниприд его увеличивает. Артериальное давление препарат снижает вне зависимости от положения тела больного, но в венозной системе депонируется больше крови в вертикальном положении, чем в положении лежа. Ниприд снижает повышенное давление в сосудах легких. Почечный кровоток и скорость гломерулярной фильтрации возрастают под влиянием препарата. Ниприд уменьшает коронарную недостаточность в противоположность артериальным вазодилаторам. Частота сокращений сердца обычно возрастает при отсутствии сердечной недостаточности и тахикардии; в последних случаях она снижается, что также способствует улучшению питания миокарда. Изменением скорости инфузии препарата можно достаточно легко регулировать величину артериального давления больных. Отсутствие чувствительности или развитие толерантности к препарату наблюдается редко.

**Фармакокинетика.** Прием нитропруссида натрия внутрь не приводит к какому-либо изменению гемодинамики. Инфузируемый препарат в крови быстро превращается в цианид,

возможно, взаимодействуя с сульфгидрильными группами мембран эритроцитов. Период полувыведения самого нитропруссида натрия составляет всего несколько минут. В печени цианиды превращаются в тиоцианаты. Период полувыведения этих конечных продуктов биотрансформации ниприда равен 4...7 дням. Он существенно возрастает при нарушении функции почек. Пик концентрации тиоцианатов наблюдается через 45 мин после начала инфузии препарата. Быстрое введение нитропруссида натрия недопустимо не только из-за опасных изменений гемодинамики, но и из-за опасности кумуляции цианидов. Эффекты препарата возникают быстро — уже через 2...5 мин после начала внутривенного введения. После окончания инфузии артериальное давление начинает восстанавливаться через 1...3 мин и через 5...15 мин возвращается к исходному уровню.

**Показания к применению.** Ниприд применяется главным образом при острой сердечной недостаточности, отеке легких. Хроническая сердечная недостаточность служит показанием к использованию препарата в случаях быстрого нарастания нарушений гемодинамики и при рефрактерности к терапии, особенно на фоне мочегонных средств, например при кардиомиопатии, митральной и аортальной недостаточности. При обструктивных поражениях клапанов (митральный или аортальный стеноз) нитропруссид натрия неэффективен. В хирургии его используют для осуществления управляемого гипотензии, чтобы уменьшить кровотоки в области операционной раны. Нитропруссид натрия иногда применяют для выявления детей с дефектом межжелудочковой перегородки. При инфузии препарата у таких детей снижается повышенное конечное диастолическое давление в левом желудочке и в легочной артерии, возрастает сердечный выброс. Иногда нитропруссид натрия используют при болезни Рейно и при отравлениях спорыньей.

При коарктации аорты, артериовенозных шунтах, гипотиреозе, почечной и печеночной недостаточности натрия нитропруссид противопоказан.

**Критерии оценки эффективности и безопасности** — см. «Нитроглицерин».

Проводя инфузию нитропруссида натрия, пользуются следующими критериями: давление в легочной артерии снижают до 40...50% от исходного уровня, а нормальное артериальное давление допустимо снижать не более чем на 15...20%.

**Взаимодействие.** Не рекомендуется комбинировать нитропруссид натрия с другими гипотензивными средствами, которые резко усиливают его влияние на артериальное давление. В раствор, содержащий нитропруссид натрия, не следует добавлять другие препараты.

**Нежелательные эффекты.** Симптомы острой токсичности нитропруссида натрия являются вторичными и зависят от гипотензии и вазодилатации: тошнота, рвота, потливость,

беспокойство, головная боль, головокружение, сердцебиение, боли за грудной. Они полностью исчезают, когда введение препарата прекращается или снижается скорость инфузии.

Накопление промежуточного продукта биотрансформации нитропруссиды натрия — цианида может происходить либо при очень длительной (свыше трех суток) инфузии препарата, либо при интоксикации чрезмерно высокими дозами его. В этих случаях нарушается активность ферментов тканевого дыхания, возникает тканевая гипоксия. Специфическая антидотная терапия состоит в применении метгемоглобинообразователей: 1% раствор метиленового синего или хромосмон — 20...100 мл внутривенно. Эти препараты переводят гемоглобин в метгемоглобин, связывающий цианиды.

Длительное введение нитропруссиды натрия может приводить к кумуляции тиоцианата, особенно при нарушении функции почек у больных. Накопление тиоцианата в крови выше 0,1 г/л приводит к возникновению слабости, гиперрефлексии, затруднения речи, головокружений, мышечных спазмов, судорог, психозов. В этих случаях, кроме прекращения приема препарата, применяют симптоматическую терапию.

При длительном применении нитропруссиды натрия возможно возникновение гипотиреонизма, так как тиоцианат вмешивается в транспорт йода в щитовидную железу.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Натрия нитропруссид выпускают в ампулах, содержащих 0,05 г (50 мг) препарата (дигидрат) в лиофилизированной форме; вещество краснокоричневого цвета, растворимое в воде. К каждой ампуле с препаратом приложена ампула с растворителем — 2 мл 5% раствора глюкозы. Раствор нитропруссиды натрия для инфузии готовят непосредственно перед употреблением: сначала препарат растворяют в приданном к нему растворителе, а затем этот раствор разводят в 1000, 500 или 250 мл 5% раствора глюкозы. В результате в 1 мл полученного окончательно раствора содержится соответственно 50, 100 или 200 мкг нитропруссиды натрия. Разрешается применять только свежеприготовленные растворы, которые используют в течение не более чем 4 ч, храня в защищенном от света месте (свежий раствор имеет слегка коричневатую окраску, темнея на свету; растворы, имеющие голубой, зеленый и темно-красный цвет, применять нельзя).

У детей и взрослых используют один и те же дозы натрия нитропруссиды. В. И. Метеллиа в «Справочнике кардиолога по клинической фармакологии» (М., 1987) приводит подробную инструкцию по применению этого препарата.

Начальная доза для больных, не получающих другие препараты, снижающие артериальное давление, должна составлять 0,5 мкг/(кг·мин). При необходимости скорость инфузии увеличивают постепенно до 8 мкг/(кг·мин), ориентируясь на постоянно

регистрируемые показатели гемодинамики и добиваясь улучшения сердечной деятельности. Инфузия препарата должна быть прекращена, если при скорости введения 8 мкг/(кг·мин) гипотензивный эффект не наблюдается в течение первых 10 мин инфузии.

При разбавлении 50 мг натрия нитропруссиды в 1000 мл 5% раствора глюкозы 1 капля такого, готового для инфузии, раствора (1 мл — это 17 капель, или 50 микрокапель) содержит около 3 мкг, 1 микрокапля — 1 мкг. Если 50 мг препарата разбавляют в 500 мл или в 250 мл 5% глюкозы, то 1 капля содержит около 6 мкг или 12 мкг, а 1 микрокапля — около 2 мкг или 4 мкг соответственно. По ходу инфузии для удобства дозирования один раствор можно заменять другим. Введение растворов удобнее всего осуществлять с помощью специальной микрокапельницы с регулятором.

Для подсчета необходимого количества капель рекомендуется использовать 2 следующие формулы:

Скорость введения в мкг/(кг·мин) · масса тела больного (кг) = количество мкг в 1 мин.

$$\frac{\text{Количество мкг в 1 мин}}{\text{Количество мкг в 1 капле}} = \text{количество капель в 1 мин.}$$

**Пример.** Больному ребенку с массой тела 20 кг необходимо начать инфузию со скоростью 0,5 мкг/(кг·мин):

1.  $0,5 \cdot 20 = 10$  (мкг/мин).

2. Для раствора, где 50 мг разведены в 1000 мл:

$$\frac{10 \text{ мкг/мин}}{3 \text{ мкг/кап}} = 3,3 \text{ капли в 1 мин (точнее 10 капель за 3 мин).}$$

**Празозин (пратисол, минипресс). Фармакодинамика.** Празозин избирательно блокирует постсинаптические  $\alpha_1$ -адренорецепторы, практически не влияя на пресинаптические  $\alpha_2$ -адренорецепторы, регулирующие освобождение норадреналина из окончаний симпатических нервов. В связи с этим празозин, в отличие от фентоламина — неизбирательного  $\alpha$ -адренолитика, не увеличивает частоту и силу сокращений сердца за счет усиления освобождения медиатора и действия его на  $\beta$ -адренорецепторы миокарда. Празозин расширяет артериальные и венозные сосуды за счет блокирования  $\alpha_1$ -адренорецепторов, находящихся в сосудистой стенке, и, по-видимому, благодаря прямому миотропному действию, механизм которого не выяснен окончательно. Влияние празозина на гемодинамику сходно с эффектами натрия нитропруссиды: снижаются артериальное давление, венозный приток к сердцу, конечное диастолическое давление в желудочках и давление в бассейне легочной артерии, снижается общее периферическое сопротивление сосудов, облегчается работа сердца. При длительном использовании празозин вызы-

ваает задержку воды в организме, что ослабляет его влияние на работу сердца и артериальное давление.

**Фармакокинетика.** При приеме внутрь биосовместимость празозина составляет 57...60%, так как на этом этапе кинетики препарата достаточно велик удельный вес процесса «метаболизма первого прохождения» через печень. В плазме крови празозин связан на 93% с белками. Элиминация его осуществляется главным образом за счет биотрансформации в печени (99% введенной дозы). В связи с этим при почечной недостаточности кинетика празозина изменяется мало. Период полувыведения препарата равен (приблизительно) 3 ч, однако объем распределения (0,6 л/кг, или 36...42 л у людей с массой тела 60...70 кг) говорит о том, что празозин в значительно больших количествах находится в тканях, чем в крови. Действительно, гипотензивный, например, эффект празозина не коррелирует с его концентрацией в плазме крови и сохраняется несколько дней после отмены препарата. Следует отметить, что при выраженной сердечной недостаточности концентрация празозина в крови возрастает, и увеличивается период полувыведения его из плазмы крови.

**Показания к применению.** Празозин используют при хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии. Достаточный опыт применения препарата у детей отсутствует.

**Критерии оценки эффективности и безопасности** — см. «Нитроглицерин».

**Взаимодействие.** Синергистами празозина, с которыми его рекомендуют сочетать, являются мочегонные средства (тиазиды) и  $\beta$ -адреноблокаторы.

**Нежелательные эффекты** — это головная боль, головокружение, бессонница, слабость, утомляемость, тошнота. Эти явления нередко выражены и самопроизвольно проходят. У  $1/3$  больных, принимающих празозин, в крови выявляется антитучклярный фактор. Наиболее неприятными побочными эффектами празозина являются развитие ортостатического коллапса и синкопе, которые чаще возникают после приема первых доз препарата. Этот так называемый «феиомен первой дозы» обусловлен неадекватным венозным возвратом крови, следствием чего является резкое снижение частоты сердечных сокращений. Чтобы свести к минимуму вероятность развития описанного феномена лечение необходимо начинать, постепенно увеличивая дозы до необходимых. Другие нежелательные реакции на празозин: кожные сыпи, артралгии, сухость слизистых, редко — тахикардия.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Выпускают празозин в таблетках по 0,001; 0,002 и 0,005 г (1; 2 и 5 мг). Взрослым назначают в первые дни по 0,5 мг перед сном (в положении лежа), затем по 0,5 мг 2—3 раза в день. Через несколько дней дозу увеличивают до 1 мг 2—3 раза в день. Постепенно увеличивая суточную дозу, подбирают оптимальную дозу для данного больного (обычно

4...6 мг). Максимальная суточная доза — 20 мг. Препарат не рекомендуют назначать детям до 15 лет.

**Ганглиоблокаторы. Фармакодинамика.** Препараты этой группы используют при острой левожелудочковой недостаточности (сердечная астма или отек легких) для расширения периферических сосудов — артерий и вен, для снижения преднагрузки (депонирование крови в венозном русле, уменьшение притока крови к сердцу) и послеагрузки, что улучшает функцию миокарда, увеличивает сердечный выброс, уменьшает давление в сосудах малого круга кровообращения. Ганглиоблокаторы являются  $\alpha$ -холинолитиками. Свое влияние на сосуды они осуществляют за счет блокирования  $\alpha$ -холинорецепторов симпатических ганглиев, что ведет к «десимпатизации» сосудов, к торможению сосудосуживающей импульсации. Одновременно с ликвидацией условий, способствующих развитию отека легких, ганглиолитики улучшают микроциркуляцию в тканях за счет снятия спазма прекапиллярных сфинктеров. Ганглиоблокаторы при однократном введении снижают гломерулярную фильтрацию и почечный кровоток, увеличивают резистентность сосудов почек. Блокируя проведение импульсов в парасимпатических ганглиях, ганглиолитики оказывают влияние на гладкую мускулатуру и железы желудочно-кишечного тракта (снижение тонуса, моторики и секреции), мочевого пузыря (ослабление мочевого пузыря), матки (усиление сокращений).

**Фармакокинетика** ганглиоблокаторов изучена плохо. Наиболее часто используемые в детской практике препараты — бензогексоний и пентамин — являются бис-четвертичными аммониевыми соединениями. Они плохо проникают через различные тканевые барьеры. После введения в кровь или всасывания из места инъекции ганглиоблокаторы поступают во внеклеточную жидкость. Выводятся в неизменном виде с мочой; нарушение выделительной функции почек приводит к кумуляции препаратов.

**Критерии оценки эффективности и безопасности.** При введении ганглиоблокаторов артериальное давление не должно снижаться более чем на  $1/3$  от исходного уровня.

**Взаимодействие.** Ганглиоблокаторы являются синергистами венозных вазодилаторов, также рекомендуемых при острой левожелудочковой недостаточности, однако опыт их совместного применения отсутствует. Адреноимитики (норадреналин, мезатон, изадрин, орципреналин, салбутамол и др.) и холиномиметики (пилокарпин, карбахол, ацеклидин) дают более сильный эффект при введении на фоне ганглиолитиков, так как последние повышают реактивность периферических адрено- и холинорецепторов, вызывая вегетативную «деинервацию».

**Нежелательные эффекты.** Введение ганглиолитиков может привести к развитию ортостатического коллапса. Его возникновение у детей до 3-летнего возраста менее вероятно,

Дозы (однократные) ганглиоблокаторов для детей (на 1 кг массы тела)

Возраст детей	Пентамин (внутримышечно)		Бензогексоний (внутривенно)	
	мг	мл 5% раствора	мг	мл 2,5% раствора
Грудной	2...4	0,16...0,36	1...2	0,04...0,08
2...4 года	1,5...2	0,12...0,16	0,5...2	0,02...0,08
5...7 лет	1...1,5	0,08...0,12	0,5	0,02
Старше 8 лет	0,5...1	0,04...0,08	0,5	0,02

так как у них клетки симпатических ганглиев функционируют более автономно, чем у более старших детей и взрослых. Так как трудно представить, чтобы больные с острой левожелудочковой недостаточностью не находились в положении лежа перед введением ганглиоблокаторов и в последующие 2...2,5 ч, то развитие этого осложнения маловероятно у обсуждаемых больных. При применении ганглиолитиков могут возникать и такие нежелательные реакции, как общая слабость, сухость во рту, расширение зрачков, инъекция сосудов склер. Большие дозы препаратов могут привести к развитию атонии мочевого пузыря, нарушению мочеиспускания с застоем мочи, способствующим развитию цистита и атонии кишечника вплоть до паралитического илеуса. В связи с замедлением тока крови необходима осторожность при назначении препарата больным, склонным к тромбообразованию. Ганглиолитики не рекомендуют применять при выраженной гипотонии, нарушении функции почек, при тромбозах.

*Формы выпуска, дозы и режим введения.* Бензогексоний выпускают в ампулах, содержащих 1 мл 2,5% раствора. Пентамин — в ампулах по 1 или 2 мл 5% раствора.

В неотложной педиатрии пентамин вводят чаще внутримышечно, а бензогексоний — внутривенно медленно (6...8 мин) в 10...20 мл изотонического раствора натрия хлорида или глюкозы. Возрастные дозы представлены в табл. 16.

## МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА

Назначение диуретиков при хронической сердечной недостаточности направлено на выведение из организма больного натрия (имеется положительный баланс натрия) и отеочной жидкости с мочой. При острой сердечной недостаточности мочегонные средства применяют для уменьшения объема циркулирующей крови и дегидратации легких.

Диурез можно увеличить не только назначением мочегонных средств: он возрастает при приеме сердечных гликозидов, усиливающих сердечный выброс и почечный кровоток, при инфузии альбумина в случаях гипопротемии. Однако основными средствами, ликвидирующими отеки, уменьшающими объем циркулирующей крови, являются диуретики.

Существует много классификаций мочегон-

ных средств, которые делят их на группы в зависимости от химической структуры, механизма действия, главного участка нефрона, где разворачивается эффект препарата. Для применения в клинической практике важное значение имеют классификации, разделяющие диуретики по силе действия, скорости наступления и длительности эффекта (табл. 17).

Так как механизм действия осмотических диуретиков состоит прежде всего в повышении осмотического давления в плазме крови, что обеспечивает дегидратацию тканей, приток тканевой жидкости в сосуды, увеличение объема циркулирующей крови, *осмотические мочегонные при сердечной недостаточности противопоказаны*. Не используется по этому показанию и диакارب. Тем не менее в конце настоящей главы приводятся основные сведения о клинической фармакологии указанных препаратов.

Не все стадии хронической сердечной недостаточности являются показанием к назначению диуретиков. При IIА стадии мочегонные средства применяют лишь в случаях недостаточной эффективности сердечных гликозидов. Стадии IIБ и III при наличии отеочного синдрома являются безусловным показанием к назначению диуретиков в качестве элемента комплексной терапии.

Выбор мочегонного средства зависит от тяжести состояния больного, эффективности других лекарственных препаратов, применяемых для терапии сердечной недостаточности, чувствительности больного к данному диуретику, наличия нежелательных реакций на него. При IIА стадии сердечной недостаточности не требуется, как правило, назначение сильных мочегонных средств, можно вполне обойтись препаратами средней силы действия или слабыми диуретиками. При сердечной недостаточности IIБ и III стадий применяют диуретики средней силы действия и сильные. Их назначают, как правило, на фоне спиронолактона, учитывая развитие вторичного гиперальдостеронизма и калийсберегающий эффект препарата. Иногда, если эффективность до этого назначавшихся мочегонных была низкой, возникает необходимость применения сразу трех диуретиков, например фуросемида, диалтизида и спиронолактона. В таких случаях возрастает опасность развития нежелательных реакций, особенно общих для многих диуретиков (гипокалисемия, гиперкальциемия, гиперурикемия — см. ниже).

Распределение мочегонных средств по силе, скорости наступления и длительности диуретического действия

Сильные (мощные, «потолочные») диуретики	Средней силы действия диуретики	Слабые диуретики	Быстрое возникновение (в течение 1 ч), но малая длительность (до 8 ч при приеме внутрь) действия	Средняя скорость возникновения (1...4 ч) и продолжительность (12...24 ч) действия	Медленное развитие (несколько суток) и большая длительность действия
Тормозят реабсорбцию профильтровавшегося в клубочках Na на (%):					
10...20	5...8	не более 3			
Фуросемид (лазикс, фурантрил) Этакриновая кислота (урегит) Осмотические мочегонные (маннит, мочевины) Клопамид (бринальдикс)	Дихлотиазид (гипотиазид) Циклометиазид Оксодолин (гигротон, хлорталидон)	Спиронолактон (верошпирон, альдактон) Диакارب (фонуриг, ацетазоламид, диамокс) Триамтерен (птерофен) Амилорид Ксантины (теофиллин, теобромин)	Фуросемид Этакриновая кислота  Триамтерен (эффект развивается за 15...20 мин и длится около 12 ч)	Дихлотиазид Циклометиазид Клопамид Амилорид  Оксодолин (эффект возникает через 2...4 ч и длится до 3 сут)	Спиронолактон

При назначении мочегонных средств необходимо знать параметры КОС в организме больного, учитывая, как данный диуретик способен их изменить. Выбирая мочегонное средство, целесообразно обращать внимание на его характеристики на способность влиять на артериальное давление, функцию желудочно-кишечного тракта, секрецию и эффекты инсулина, процессы гемокоагуляции, так как все это может быть существенно изменено у больных с сердечной недостаточностью. Следует подчеркнуть, что гиперальдостеронизм наблюдается в основном у больных с правожелудочковой и тотальной сердечной недостаточностью. В отсутствие гиперальдостеронизма спиронолактон не оказывает мочегонного действия и не дает калийсберегающий эффект. Для его получения в таких случаях целесообразно назначение триамтерена или амилорида.

**Фуросемид (лазикс, фурантрил).** Фармакодинамика. Относится к петлевым диуретикам, хотя влияет на реабсорбцию натрия не только в области петли Генле. Механизм мочегонного действия фуросемида заключается прежде всего в том, что он значительно увеличивает почечный кровоток (по-видимому, за счет увеличения синтеза простагландинов в почках). Кроме того, препарат снижает энергообеспечение нонных насосов на базальной мембране клеток канальцев, тормозя активную реабсорбцию натрия и хлора. Фуросемид умеренно увеличивает выведение с мочой калия и гидрокарбонатного иона, в большей степени — калиция и магния, но снижает экскрецию мочевой кислоты. Фуросемид не уменьшает клубочковую фильтрацию, что позволяет использовать его, если необходимо, при хронической почечной недостаточности.

Эффективность препарата резко снижается при гиповолемии, ведущей к уменьшению клубочковой фильтрации и почечного кровотока. Фуросемид эффективен как в условиях ацидоза, так и при алкалозе.

Повышение фуросемидом концентрации натрия в эндолимфе внутреннего уха коррелирует с ототоксическим эффектом препарата. Выявлены прямое кардиостимулирующее действие фуросемида, а также противоритмический эффект препарата, удлиняющего эффективный и функциональный рефрактерные периоды в элементах проводящей системы сердца и в миокарде. Фуросемид оказывает сосудорасширяющее действие, обусловленное как прямым влиянием на гладкие мышцы сосудистой стенки, так и уменьшением содержания натрия в миоцитах, что снижает их чувствительность к катехоламинам. Оказывая контринсулярное действие, фуросемид снижает устойчивость организма больных к глюкозе, располагая к развитию гипергликемии. Этот эффект особенно вероятен у больных с латентным и манифестным сахарным диабетом.

При заболеваниях почек у детей изменяется эффективность фуросемида. При нефритической форме острого гломерулонефрита ответ на введение фуросемида возникает позже, он слабее, чем у здоровых детей (натрийурез и диурез); калийурез не изменяется. При нефротической форме острого гломерулонефрита также снижена диуретическая реакция, а калийурез по сравнению со здоровыми детьми увеличен. При нефритической и гематурической формах хронического гломерулонефрита реакция на диуретик такова же, как у детей без

патологии почек, а при смешанной форме диурез, натрийурез и экскреция самого фуросемида снижаются.

**Фармакокинетика** фуросемида изучена у детей и взрослых достаточно хорошо. Всасывается препарат из кишечника детей старше 1 года и взрослых на 63...65%, натощак всасывание происходит быстрее. В плазме крови 95...97% введенной дозы фуросемида связано с альбуминами. Период полувыведения препарата из крови составляет 0,5...0,85 ч. Около 75% диуретика выводится из организма в виде глюкуроидов, клиренс препарата (у взрослых) равен 166 мл/(кг·ч). Фуросемид экскретируется почками путем фильтрации и канальцевой секреции (в меньшей степени), а также выводится с калом. Через 6 ч подвергается элиминации примерно 80% введенной дозы фуросемида, полное выведение его происходит через 24 ч.

Некоторые показатели фармакокинетики фуросемида у детей первого полугодия жизни в сравнении с таковыми у взрослых приведены ниже:

Возраст	$t_{1/2}$ из плазмы крови, ч	Клиренс, мл/(кг·ч)
Новорожденные: недоношенные (до 20 дней)	19,9...26,8	10,6
доношенные новорожденные дети (до 20 дней)	7,7...13,4	81,6
От 1 до 4 мес	1,5	140
Взрослые	0,5...0,85	166

Данные, представленные выше, свидетельствуют о том, что у детей первого полугодия жизни, особенно периода новорожденности, элиминация фуросемида замедлена. Необходимо подчеркнуть, что она еще больше замедляется при нарушении выделительной функции почек, так как в этом возрасте не происходит компенсаторного усиления биотрансформации фуросемида в печени и выведения его кишечником. У новорожденных внепочечные пути элиминации фуросемида практически отсутствуют, в этом возрастном периоде общий клиренс и почечный близки по своей величине. В связи со сказанным повторное введение диуретика в полной дозе детям раннего возраста не рекомендуется производить раньше, чем через 24 ч, а у недоношенных детей интервал лучше увеличить до 48 ч.

При приеме внутрь фуросемида детьми старше 1 года и взрослыми его эффект развивается в течение первого часа, а продолжительность действия равна 4...8 ч. При внутривенном введении мочегонный эффект препарата начинается через 3...5 мин (при внутримышечном — через 10...15 мин), достигает максимума через 30 мин и длится 1,5...3 ч. У детей первого полугодия жизни начало и максимум диуретического действия наблюдаются позже, чем у более старших детей. После

внутривенного введения фуросемида новорожденным малой массы мочегонный эффект начинает развиваться через 15...20 мин, достигает максимума через 1...2 ч, а возвращение объема мочи к исходному наблюдается через 6...16 ч.

Патология почек существенно изменяет фармакокинетику фуросемида. При острой и хронической почечной недостаточности почечный клиренс диуретика уменьшается, ио возрастает выведение фуросемида кишечником. При нефротическом синдроме уменьшается количество препарата, связанного с альбуминами плазмы крови, увеличиваются количество диуретика, фильтрующегося в клубочках (даже в связанном с белками виде), и кишечная экскреция.

**Показаниями к использованию** фуросемида являются острая и хроническая почечная недостаточность, гипертоническая болезнь, асфиксия и порождения (с реополглюкином), необходимость форсирования диуреза при отравлениях лекарственными средствами и другими химическими соединениями, выделяющимися преимущественно с мочой, а также гиперкальциемия различного происхождения. Фуросемид — препарат выбора при острой сердечной недостаточности с тяжелыми нарушениями гемодинамики, его широко используют при хронической сердечной недостаточности.

**Критерии оценки эффективности и безопасности.** Доза фуросемида (как и других диуретиков) считается правильно подобранной для данного больного, если в период активной терапии диурез увеличивается до 1,5...2 л в сутки. При этом суточное уменьшение массы тела у детей старшего возраста не должно превышать 1 кг. После ликвидации отеков и перехода на поддерживающую терапию критерием ее адекватности является поддерживаемая стабильной масса тела ребенка. При острой левожелудочковой недостаточности основным критерием эффективности терапии мочегонными средствами, кроме увеличения диуреза, является ликвидация симптомов развившегося отека легких.

**Взаимодействие.** Все мочегонные средства усиливают диуретический эффект фуросемида. Спиронолактон, кроме того, препятствует развитию гипокальциемии при длительном использовании фуросемида. Нестероидные противовоспалительные средства снижают эффективность фуросемида, а в больших дозах способны полностью затормозить развитие его диуретического действия. Сочетание фуросемида с нефротоксичными и ототоксичными антибиотиками (цефопин, аминогликозидные антибиотики) усиливает указанные нежелательные реакции последних. При комбинировании фуросемида с препаратами лития клиренс последнего снижается.

**Нежелательные эффекты** фуросемида возникают редко: диспепсические явления при приеме препарата внутрь, умеренная гипотония, гиперурикемия, гипергликемия и обострение сахарного диабета, иногда амиоацидурия и протенинурия, обратимое (как правило) сни-

жение слуха, кожные сыпи, снижение числа эритроцитов и лейкоцитов в крови, поражение печени, панкреатит.

Одной из наиболее часто встречающихся ижежелательных реакций на диуретики является гипокалиемия. При ней отмечаются слабость, анорексия, запор. О развитии гипокалиемии можно судить по следующим изменениям ЭКГ: снижение сегмента ST, снижение амплитуды или инверсия волны T, сливающейся с волной U, что дает картину удлинения интервала Q-T.

Здесь уместно перечислить мероприятия, направленные на предупреждение или коррекцию гипокалиемии: прерывистое назначение мочегонных, вызывающих потерю калия, комбинирование их с калийсберегающими диуретиками, ограничение натрия в пище, использование обогащенной калием диеты, назначение специальных таблеток и растворов калия хлорида. Препараты, содержащие калий, лучше назначать не в те дни, когда применяется диуретик, или в разное с ним время. Запасы калия восстанавливаются в организме через разное время после отмены разных мочегонных средств, например через 36 ч после прекращения приема фуросемида, через 4...6 сут после отмены дихлотиазиды.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Фуросемид выпускается в таблетках по 0,04 г и в ампулах по 2 мл 1% раствора. Вводят препарат внутривенно, внутримышечно и внутрь. Средняя суточная доза фуросемида составляет 1...2 мг/кг. Максимальная суточная доза у детей обычно не превышает 80 мг. В связи с тем, что препарат всасывается не полностью, дозы его, назначаемые внутрь, должны быть на  $1/3$  выше доз для инъекций. После подбора индивидуальной дозы фуросемида его назначают до ликвидации отеков ежедневно: 1 раз в день утром; если внутрь, то во время или после еды. Несмотря на относительно небольшую длительность действия фуросемида (4...8 ч), его суточную дозу не дробят на несколько приемов, так как при этом резко снижается эффективность диуретика. В связи с этим равномерное (в течение суток) увеличение диуреза получить трудно. Наибольшее мочегонное действие он оказывает в первые 3...5 дней приема. После исчезновения отеков переходят на прерывистое назначение фуросемида — через день или 1—2 раза в неделю. Частота применения препарата при поддерживающей терапии подбирается индивидуально (см. выше), так же индивидуально решается вопрос о ее необходимости вообще.

Если ребенок ранее не получал фуросемид (это касается назначения любого диуретика), не следует начинать лечение сразу с назначения средней суточной дозы препарата. Необходимо сначала применить диуретик в дозе, составляющей  $1/4$ — $1/2$  от средней суточной дозы, а затем при отсутствии диуретического эффекта увеличивать ее. В этих случаях повторное применение диуретика необходимо осуществлять после истечения времени его максимального

действия, однако так, чтобы эффект повторной дозы не совпал со временем ночного сна больного ребенка.

**Клопамид (бринальдикс).** По структуре и механизму действия близок к фуросемиду, хотя расширяется и как производное бензотиадиазина. Основное место действия препарата — разводящий сегмент восходящего колена петли нефрона (Генле). По интенсивности натрийуретического и диуретического действия находится между фуросемидом и дихлотиазидом, обладая примерно одинаковой с последним калийуретической активностью.

Эффект клопамиды развивается через 1...3 ч после приема внутрь и продолжается 8...18 ч (иногда более суток). При выраженной недостаточности кровообращения диуретический эффект развивается позже, что, по-видимому, связано с ухудшением вазасания клопамиды в кишечнике из-за застойных явлений в последнем.

При ежедневном приеме клопамиды диурез постепенно уменьшается, антигипертензивный эффект нарастает, особенно снижается диастолическое давление.

**Нежелательные реакции.** Наблюдаемые после приема клопамиды, совпадают с таковыми на фуросемид и дихлотиазид.

Клопамид выпускают в таблетках по 0,02 г. Детям назначают по 2...3 мг/(кг·сут), но не более 80 мг. Суточную дозу принимают утром за 1 раз. Поддерживающие дозы, как правило, составляют  $1/2$  от суточных доз, применяемых в период ликвидации отеков. Их назначают ежедневно или через день.

**Этакриновая кислота (урегит). Фармакодинамика.** Угнетает, как и фуросемид, активную реабсорбцию натрия и хлора за счет увеличения почечного кровотока и снижения активности ферментов, участвующих в реабсорбции ионов через базальную мембрану клеток нефрона. Есть данные о том, что этакриновая кислота снижает эффект антидиуретического гормона в собирательных трубках. Этакриновая кислота увеличивает экскрецию ионов водорода, аммония, титруемых кислот. По сравнению с фуросемидом этакриновая кислота в меньшей степени выводит гидрокарбонатный ион, магний и кальций, но вызывает более выраженный хлорурез, способствуя развитию гипохлоремического алкалоза.

Этакриновая кислота имеет несколько более сильное мочегонное действие, чем фуросемид. Она эффективна у детей любого возраста, даже у недоношенных новорожденных, хотя скорость развития диуретического действия у детей до 1 года меньше, а длительность — больше, чем у более старших детей и взрослых.

**Фармакокинетика.** Этакриновая кислота хорошо всасывается при приеме внутрь, в значительной степени связывается с белками плазмы крови. После внутривенного введения примерно  $1/3$  дозы экскретируется почечным, а  $2/3$  — почками. В моче находят в равных количествах неизмененную этакриновую кислоту и два ее метаболита. В мочу она попадает путем клубочковой фильтрации и секреции в прок-

симальном отделе нефрона. Период полувыведения этакриновой кислоты из плазмы крови равен 0,5...1 ч. Эффект при приеме внутрь начинается через 30...60 мин, достигает максимума через 2 ч и длится 6...9 ч.

Этакриновая кислота применяется по тем же показаниям, что и фуросемид. Она часто вызывает мочегонное действие в случаях, когда другие диуретики оказываются неэффективными. При почечной недостаточности этакриновая кислота малоэффективна.

**Критерии оценки эффективности и безопасности** — см. «Фуросемид».

**Взаимодействие.** Как и фуросемид, этакриновая кислота может усилить ототоксичное и нефротоксичное действие аминогликозидных антибиотиков и цефалоспоринов.

**Нежелательные эффекты.** При развитии чрезмерно интенсивного диуретического эффекта возникают резкая гипотония, коллапс. При длительном применении могут развиваться гипокальемия, гипохлоремический алкалоз. Прием препарата может сопровождаться слабостью, головокружением, диспепсиями. Этакриновая кислота обладает ототоксичностью.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Этакриновую кислоту выпускают в таблетках по 0,05 г и в ампулах, содержащих 0,05 г натриевой соли препарата, которую растворяют в изотоническом растворе натрия хлорида или глюкозы (20 мл). Внутрь и внутривенно этакриновую кислоту назначают детям в суточной дозе 1,5...2 мг/кг. Суточную дозу принимают внутрь в 1 или 2 приема (в 9 и 12 ч) после еды. Режим назначения препарата — см. «Фуросемид».

**Дихлотиазид (гипотиазид). Фармакодинамика.**

Всасывание в кишечнике, %	Экскреция с мочой, %	Связывание с белками крови, %	Период полувыве- дения, ч	Объем распределе- ния, л/кг	Клиренс, мл/(кг·мин)
71 ± 15	70...90	40...65	6...10 (до 13)	0,83 ± 0,3	2,5 ± 0,2

ка. Снижает активную реабсорбцию хлора и, соответственно, пассивную — натрия и воды в широкой части восходящего колена петли Генле за счет уменьшения энергообеспечения процесса переноса хлора через базальную мембрану. Кроме того, дихлотиазид нарушает экскрецию кальция в дистальных канальцах, повышая тем самым его концентрацию в плазме крови. Кальций же снижает активность мембранной АТФазы, что нарушает активную реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах. Для дихлотиозида, особенно в высоких дозах, вводимых внутривенно, свойственно весьма умеренное угнетение карбоангидразы, что также влечет за собой уменьшение активной реабсорбции натрия. Мочегонный эффект препарата характеризуется природом выделения натрия на 5...8%, хлор выводится в эквивалентных с натрием количествах, отме-

чаются умеренная потеря гидрокарбонатного аниона и увеличение в плазме крови кальция и мочевой кислоты. Следует специально подчеркнуть, что из всех мочегонных средств тиазиды (производные бензотиадiazина) оказывают наиболее выраженное калийуретическое действие.

Дихлотиазид не изменяет клубочковую фильтрацию и почечный кровоток, на его мочегонное действие не влияют сдвиги КОС в сторону ацидоза или алкалоза.

Тиазиды, в частности дихлотиазид, оказывают наиболее выраженное среди всех диуретиков антигипертензивное действие, которое обусловлено и мочегонным эффектом (уменьшение объема циркулирующей крови), и снижением содержания натрия в сосудистой стенке, что приводит к уменьшению ее реакции на сосудосуживающие биологически активные вещества.

Дихлотиазид уменьшает диурез и чувство жажды при несахарном мочеизнурении, снижает повышенное осмотическое давление плазмы крови. При этом улучшается концентрационная способность почек и тормозится активность центра жажды.

**Фармакокинетика.** Дихлотиазид хорошо всасывается в кишечнике, эффект начинается через 30...60 мин, достигая максимума в среднем через 2 ч (1...4 ч), и продолжается 10...12 ч. В организме дихлотиазид мало подвергается биотрансформации: 70—90% введенной дозы выводится в неизменном виде. За первые 6 ч после приема выводится 50% препарата.

Ниже представлены некоторые параметры фармакокинетики дихлотиозида у детей после первого года жизни и у взрослых:

**Фармакокинетика дихлотиозида у детей** периода новорожденности и первых месяцев жизни изучена недостаточно. Скорость наступления эффекта у них возрастает в течение первого месяца жизни, становясь к концу его сопоставимой с таковой у взрослых. Величина натрийуреза возрастает в течение всего первого года жизни. У новорожденных отчетливый натрийурез развивается через 3...4 ч, максимальный — к концу 5 ч. Но уже в возрасте 1 мес диурез у здоровых детей возникает через 2,5 ч, т. е. скорость мочегонного действия приближается к таковой у взрослых.

Эффективность препарата значительно снижается при острой и хронической почечной недостаточности, при этом уменьшается его клиренс и возрастает (в основном при острой почечной недостаточности) период полужизни.

**Показания к применению.** Дихлотиазид используется при хронической сердечной недостаточности, а также при гипертонической болезни, глаукоме, несахарном диабете, циррозе печени, нефротическом синдроме, при идиопатическом кальцийурии и оксалатных камнях, при отеочном синдроме у недоношенных.

**Критерии оценки эффективности и безопасности** (см. «Фуросемид»). У взрослых препарат считают достаточно эффективным, если скорость клубочковой фильтрации после его приема увеличивается на 30 мл/мин, и не эффективным, если она увеличивается меньше чем на 10 мл/мин.

**Взаимодействие.** В сочетании с другими диуретиками дихлотиазид вызывает более сильный мочегонный эффект. Комбинация его с калийсберегающими диуретиками считается всегда целесообразной, так как при этом снижается вероятность развития гипокалиемии. Выпускается препарат триампур, содержащий дихлотиазид и триамтерен. Дихлотиазид усиливает действие антигипертензивных средств. Вызывая гипокалиемию, гипомagneмию и гиперкалиемию, предрасполагает к развитию интоксикаций сердечными гликозидами. Дихлотиазид снижает гипогликемический эффект сульфаниламидных противодиабетических средств, тормозя секрецию инсулина (производное бензотиадиазина диазоксид, не оказывающий диуретического действия, используется при гиперинсулинизме). Дихлотиазид усиливает гипокалиемию, возникающую при назначении глюкокортикоидов и гипогликемизирующих средств, потенцирует эффекты антидеполяризующих миорелаксантов и барбитуратов (снотворное действие), усиливает токсичность ацетилсалициловой кислоты, снижая ее экскрецию, и ототоксичных антибиотиков. Дихлотиазид увеличивает гипотензивное действие β-адреноблокаторов и возрастание после их приема уровня триглицеридов и уратов в плазме крови.

**Нежелательные эффекты.** В предыдущем разделе уже упоминались такие нежелательные реакции на дихлотиазид, как гипокалиемия, гипомagneмия и гиперкалиемиия, снижение устойчивости к глюкозе. Задержка в организме мочевой кислоты может приводить к артралгиям. При длительном приеме дихлотиазид иногда появляются тошнота, рвота, понос, слабость (проявление гипонатриемии). Редкие, но опасные осложнения при использовании диуретика — это панкреатит, гипонатриемия с поражением центральной нервной системы.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Дихлотиазид выпускают в таблетках по 0,025 и 0,1 г. Назначают суточную дозу препарата (2...3 мг/кг, не более 100 мг/сут) в 1 или 2 приема, осуществляемых в первую половину дня. Суточную дозу, так же, как и режим поддерживающей терапии, подбирают индивидуально (см. «Фуросемид»). Продолжительность курсов лечения дихлотиазидом составляет 3...5 дней, затем следует промежуток в 3...4 дня. При

длительном применении дихлотиазид его назначают иногда 2—3 раза в неделю. Повышение суточной дозы у детей выше 100 мг не приводит к увеличению диуреза и натрийуреза, а калийурез и хлорурез значительно возрастают.

**Оксодолин (хлорталидон, гигротон). Фармакодинамика.** Как дихлотиазид, оксодолин снижает реабсорбцию натрия и хлора в широкой части восходящего колена петли Генле. Этот же эффект оказывает он и в проксимальной части нефрона. Активность оксодолина зависит от величины клубочковой фильтрации: уменьшение ее приводит к снижению диуретического эффекта препарата. В связи с этим его мочегонное действие слабее выражено при тяжелых нарушениях гемодинамики (недостаточность кровообращения IIБ—III стадии). Оксодолин может быть эффективным при рефрактерности к дихлотиазиду.

**Показания к использованию оксодолина** такие же, как для дихлотиазид.

**Фармакокинетика.** Оксодолин хорошо, но медленно всасывается при приеме внутрь, однако биодоступность его невелика —  $64 \pm 10\%$ . В крови препарат связан с белками на 75,5% и с эритроцитами. Объем распределения диуретика значительно больше объема крови и составляет  $(3,9 \pm 0,8)$  л/кг. Период полувыведения оксодолина из плазмы крови равен 44 ч. После однократного приема за 4 дня с мочой выводится 25...50% принятой дозы, а общая экскреция с мочой составляет 65%. Часть оксодолина экскретируется с желчью и калом. Клиренс препарата равен  $(1,6 \pm 0,3)$  мл/(кг·мин). Диуретический эффект начинает развиваться через 2...4 ч после приема и длится 2...3 сут.

**Критерии оценки эффективности и безопасности** — см. «Фуросемид».

**Взаимодействие.** Имеет место синергидный эффект при использовании вместе с другими мочегонными и антигипертензивными средствами.

**Нежелательные эффекты** такие же, как при назначении дихлотиазид, хотя калийуретический эффект выражен слабее.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Оксодолин выпускают в таблетках по 0,05 г. Препарат назначают внутрь однократно в утренние часы, не чаще 2—4 раз в неделю. Средние суточные дозы оксодолина у детей составляют в зависимости от возраста 50...150 мг до ликвидации отеков, затем их уменьшают на  $1/3$ — $1/2$  для поддерживающей терапии.

**Спиронолактон (верошпирон, альдактон). Фармакодинамика.** Является антагонистом минералокортикоидного гормона надпочечников — альдостерона. Тормозит продукцию надпочечниками и стимулирующее действие альдостерона на синтез пермеазы в дистальных канальцах, что нарушает обратное поступление натрия через апикальную мембрану в клетки почечного эпителия и увеличивает экскрецию натрия (и воды) с мочой. Эффективен спиронолактон только при гиперальдостеро-

инизме. Прирост выведения натрия и воды составляет после приема спиронолактона не более 2%, но более существенно то, что препарат снижает экскрецию с мочой калия. Препарат повышает выведение кальция с мочой.

Спиронолактон влияет не только на работу почек, он способен повышать активность глюкоринилтрансферазы, увеличивая количество конъюгированного билирубина в моче; оказывает прямое положительное инотропное действие на миокард.

**Фармакокинетика.** Спиронолактон хорошо всасывается при приеме внутрь. В плазме крови он связан с белками на 98%, имеет очень маленький объем распределения: 0,05 л/кг (3,5 л у взрослого с массой тела 70 кг), что свидетельствует об очень плохом проникновении в ткани и органы, о концентрировании после всасывания в сосудистой системе. Спиронолактон быстро биотрансформируется до нескольких активных метаболитов, наибольшее значение из которых имеет канреион. 50% принятой внутрь дозы выводится с мочой в виде метаболитов спиронолактона. Период полувыведения его активных метаболитов у взрослых равен 10...35 ч. При циррозе печени и сердечной недостаточности период полувыведения возрастает, но существенная кумуляция препарата или его метаболитов не возникает. Почечная недостаточность опасна и возможным развитием кумуляции, и развитием гиперкалиемии. Мочегонный эффект спиронолактона (натрийурез и диурез) проявляется на 2...5-й день его назначения, так как синтезированные до назначения препарата ферменты, участвующие в реабсорбции натрия, продолжают функционировать. Калийсберегающий эффект спиронолактона осуществляется сразу после его приема, так как не связан с влиянием препарата на синтез каких-либо ферментов.

**Показания к применению** спиронолактона — это первичный гиперальдостеронизм (синдром Конна), конституциональный гиперальдостеронизм у детей первых лет жизни, вторичный гиперальдостеронизм при хронической сердечной недостаточности, циррозе печени, нефротическом синдроме, гипертонической болезни. Есть данные об использовании спиронолактона в сравнительно больших дозах (25 мг/кг) в сочетании с фуросемидом (2 мг/кг) при отеком синдроме у новорожденных. Спиронолактон применяют при снижении диуретического эффекта других мочегонных средств, развивающегося при их длительном применении вследствие возникновения вторичного гиперальдостеронизма. Спиронолактон назначают для усиления кардиотонического действия сердечных гликозидов.

**Критерии оценки эффективности и безопасности** — см. «Фуросемид» и «Дихлотиазид».

**Взаимодействие.** Выше приведены сведения о синергистических комбинациях спиронолактона с другими мочегонными средствами и сердечными гликозидами. Известно, что ацетилсалициловая кислота и индометацин

уменьшают диуретическое действие спиронолактона, а последний тормозит развитие противозачаточного эффекта карбеноксолона. Механизм такого взаимодействия неясен. Спиронолактон ускоряет биотрансформацию и выведение сердечных гликозидов. Категорически противопоказано одновременное применение спиронолактона и калия хлорида.

**Нежелательные эффекты** редки. Гиперкалиемия развивается при сочетании спиронолактона с препаратами калия. У некоторых больных отмечаются боли в животе и диарея, сонливость, головные боли, кожные сыпи. У мужчин может возникнуть гинекомастия, у женщин — вирилизация и нарушения менструального цикла. Описана тромбоцитопения у ряда больных. Препарат противопоказан при почечной недостаточности (опасность гиперкалиемии).

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Спиронолактон выпускают в таблетках по 0,025 г. Детям назначают в суточной дозе 5...6 мг/кг первые 5 дней, затем 2...3 мг/кг. Суточную дозу делят на 2—4 приема. Курс лечения длится 2...3 нед и более.

**Триамтерен (птерофен).** *Фармакодинамика.* Являясь неконкурентным антагонистом альдостерона, блокирует пассивный транспорт натрия через апикальную мембрану эпителиа дистальных канальцев почек. Секреция калия в дистальных канальцах уменьшается. Доказательством того, что механизм действия триамтерена отличается от такового спиронолактона, является большее увеличение диуреза при совместном назначении этих мочегонных, чем при раздельном. Эффект триамтерена не зависит от КОС в организме больного. В моче под действием препарата происходит возрастание pH из-за некоторого снижения экскреции ионов водорода и увеличения выведения гидрокарбонатов.

При длительном применении привыкание к препарату не развивается.

**Фармакокинетика.** Триамтерен быстро и хорошо всасывается при приеме внутрь. Около 50...80% препарата в плазме крови связано с белками. Выводится триамтерен с мочой в основном в виде метаболитов, некоторые из которых активны. Выведение препарата осуществляется путем фильтрации и канальцевой секреции. Пик экскреции триамтерена наблюдается через 1...2 ч после приема, что совпадает с началом его максимального действия (диуретический эффект начинается через 15...20 мин после приема препарата). Длится мочегонное действие триамтерена 12...18 ч. Период полувыведения препарата из крови составляет 1,5...2,5 ч.

Триамтерен применяют при отеках, связанных с сердечной недостаточностью, циррозом печени, нефротическим синдромом. В связи со слабым мочегонным действием самостоятельно назначают препарат редко, чаще в комбинациях с другими диуретиками, особенно с тиазидами.

**Критерии оценки эффективности и безопасности** — см. «Фуросемид» и «Дихлотиазид».

**Взаимодействие.** Положительный эффект комбинации с другими мочегонными рассмотрен выше. Опасно сочетание триамтерена с препаратами калия.

**Нежелательные эффекты.** Наиболее опасна гиперкалиемия. Иногда наблюдаются тошнота, рвота, головная боль, понижение артериального давления, гипергликемия, гиперурикемия, повышение содержания мочевины в крови.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Триамтерен выпускают в капсулах по 0,05 г. Назначают детям по 0,05...0,15 г/сут в 1–2 приема (после завтрака и вечера).

**Осмотические диуретики.** Это маннит, мочевины, сорбит, концентрированные растворы глюкозы и глицерин. Объединяют препараты в одну группу общие механизмы действия.

**Фармакодинамика.** Повышают осмотическое давление в плазме крови, что приводит к притоку жидкости из тканей в кровь и увеличению объема циркулирующей крови («высушивающий эффект»). Возрастают объема циркулирующей крови вызывает: а) увеличение синтеза в печени особого натрийуретического фактора, снижающего реабсорбцию натрия и воды в дистальной части нефрона; б) расширение приводящей артериолы клубочка, что, в свою очередь, увеличивает фильтрацию за счет подъема гидродинамического давления и уменьшает секрецию ренина, а следовательно, образование ангиотензина и альдостерона.

Дополнительный фактор, увеличивающий фильтрацию под влиянием осмотических диуретиков, — снижение онкотического давления в плазме крови, обусловленное притоком в кровь бедной белками тканевой жидкости.

Ускоряя почечный кровоток, осмотические мочегонные способствуют «вымыванию» натрия из интерстициальной ткани, нарушая таким образом функционирование противоточно-поворотной системы. Следствием этого является уменьшение пассивной реабсорбции  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  в восходящем колоне петли Генле. Таким образом, все механизмы действия осмотических диуретиков приводят к возрастанию фильтрации плазмы крови в клубочках и уменьшению реабсорбции воды, натрия и хлора в петле Генле и дистальном отделе нефрона. На выведение калия препараты этой группы практически не влияют.

Из перечисленных выше осмотических мочегонных наиболее сильный и длительный эффект дают маннит и мочевина, так как они плохо (маннит) или медленно (мочевина) реабсорбируются в канальцах почек в отличие от глюкозы, сорбита и глицерина.

В педиатрической практике используют главным образом маннит. Мочевина способна поступать из межклеточной жидкости внутрь клеток, повышая осмотическое давление в цитоплазме, задерживаясь в мозге, вызывая развитие здесь вторичного отека, predisposing к развитию кровотечений, возникновению некрозов при попадании под кожу, повышать остаточный азот крови.

**Маннит** — шестнадцатомный спирт, являющийся наиболее сильным из существующих осмотических мочегонных. Он способен увеличить выведение натрия до 20% от всего профильтровавшегося в клубочках количества иона.

**Фармакокинетика.** Маннит практически не проникает в клетки тканей, покидает сосудистое русло очень малое его количество. В течение 24 ч с мочой экскретируется 80% введенной дозы препарата в неизменном виде. 10% реабсорбируются почками и выводятся с мочой в течение следующих суток. Остальные 10% маннита подвергаются биотрансформации в тканях, превращаясь в гликоген. Поскольку препарат выводится почками преимущественно в неизменном виде, он существенно повышает осмолярность мочи, что ведет к уменьшению канальцевой реабсорбции воды и усилению диуретического эффекта. В нашем детском возрасте (до 3...4 мес), особенно в периоде новорожденности, злиминация маннита осуществляется медленно, чем у более старших детей, в связи с чем «высушивающее» действие маннита сильнее выражено и более длительно.

**Показания к применению.** Маннит используют в качестве диуретика экстренного действия у детей любого возраста. Предупреждение развития или ликвидация отека мозга, возникновение которого связано с шоком, опухолями мозга и его оболочек, абсцессами, является одним из наиболее распространенных показаний к назначению маннита. При отеках мозга, явившихся следствием травмы черепа, воспаления ткани мозга или его оболочек, происходит нарушение барьерной функции гематоэнцефалического барьера. Из-за этого не создается разницы осмотического давления в крови и спинномозговой жидкости, в которую проникает маннит, что приводит не только к снижению его эффективности, но и к извлечению маннитом жидкости из отделов мозга с нормально функционирующим гематоэнцефалическим барьером. Следует также подчеркнуть, что введение гипертонических растворов новорожденным приводит к повреждению их гематоэнцефалического барьера, в связи с чем повышение у них объема циркулирующей крови после вливания маннита может ухудшить состояние детей этого возраста с отеком мозга, развившимся на фоне гипоксии и ацидоза.

Маннит используют при отеке легких, возникшем после токсического воздействия на них бензина, скипидара, формалина и пр., при отеке гортани.

Широко применяют маннит для форсирования диуреза, в частности при отравлениях лекарственными веществами (барбитураты, салицилаты, сульфаниламиды, ПАСК, борная кислота), ядами, вызывающими гемолиз эритроцитов (уксусная и щавелевая кислоты, антифризы), при переливании несовместимой крови. Особое значение имеет в этих условиях свойство маннита подщелачивать мочу, что приводит, во-первых, к диссоциации многих

из перечисленных веществ, являющихся слабыми кислотами, снижая их реабсорбцию, а, во-вторых, к предупреждению выпадения в осадок белков, гемоглобина, а значит, к снижению опасности закупорки почечных канальцев и развития анурии.

Маннит назначают детям в олигургическую фазу острой почечной недостаточности (массивная гемоглобинурия, трансфузионная гемолитическая реакция, мочекаменная нефропатия).

Применяют маннит у больных с шоками, ожогами, сепсисом, перитонитом, остеомиелитом, у которых препарат улучшает почечный кровоток, способствует повышению сниженного артериального давления, улучшает выведение токсических метаболитов.

В случаях острой задержки жидкости в организме больного при отравлении нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС: ацетилсалициловая кислота, анальгин, бутадилон, бруфен, напроксен, индометацин) только маннит может оказаться эффективным для увеличения диуреза, так как НПВС резко снижают мочегонное действие петлевых диуретиков (фуросемида).

**Критерии оценки эффективности и безопасности.** Определение эффективности введенной дозы маннита производится по величине диуреза. Так, например, при острой почечной недостаточности доза маннита считается адекватной, если даст прирост диуреза не менее чем 50 мл на 1 м<sup>2</sup> поверхности тела в час.

**Нежелательные эффекты** при использовании маннита — это головная боль, тошнота, рвота, иногда аллергические реакции. При повреждении стенки вен и попадании маннита под кожу возникают болезненные кровоизлияния. В раннем постнатальном периоде повышение осмотического давления крови, приводя к увеличению проницаемости гематоэнцефалического барьера для лекарственных веществ и билирубина, может вызвать развитие билирубиновой энцефалопатии и кровоизлияний.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Маннит выпускают в герметически закрытых флаконах (500 мл), содержащих 30 г препарата, и в ампулах по 200, 400 или 500 мл 15% раствора. Маннит вводят внутривенно: либо струйно медленно, либо, чаще, быстро капельно, используя готовый 15% раствор или 10...20% растворы (у детей до 3-4 мес, особенно у новорожденных, — 5...10% растворы), приготовленные перед употреблением. Маннит, содержащийся во флаконах, растворяют в воде для инъекций или в 5% растворе глюкозы. Ориентировочная доза маннита — 1...1,5 г/кг. Вводят препарат со скоростью 25...50 мл/ч (10...20% растворы). Детям старше года рекомендуют вначале ввести 50...75 мл 20% раствора, сделать 10-минутный перерыв, оценить выраженность мочегонного действия. Если эффекта нет, вводят еще 20...30 мл раствора и ждут усиления диуреза в течение 2...3 ч. При сохраненной функции почек маннит вызывает мак-

симальный диуретический эффект через 30...90 мин.

При острой почечной недостаточности маннит вводят в дозе 0,5 г/кг (лучше 10% раствор) в течение 2 ч. При далеко зашедшем поражении почечной паренхимы, когда ответ на введение диуретика отсутствует или резко снижен, продолжение его инфузии противопоказано, поскольку чревато развитием гиперволемических осложнений.

**Диакارب (фонуриг, ацетазоламид, диамокс).** Фармакодинамика. Ингибирует фермент карбоангидразу, который способствует соединению в почечных клетках  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2\text{O}$  с образованием  $\text{H}_2\text{CO}_3$ . Последняя диссоциирует на  $\text{H}^+$  и  $\text{HCO}_3^-$ . Ион  $\text{HCO}_3^-$  поступает в кровь, а  $\text{H}^+$  — в просвет канальца, обмениваясь на реабсорбируемый натрий. В просвете канальца  $\text{H}^+$  соединяется с тем  $\text{HCO}_3^-$ , который не реабсорбировался, с образованием  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , диссоциирующей в моче на  $\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{CO}_2$ . Снижение активности карбоангидразы диакарбом, происходящее в проксимальном отделе нефрона, приводит к уменьшению образования в клетках канальцев угольной кислоты. Вследствие этого уменьшается поступление в кровь иона  $\text{HCO}_3^-$ , служащего для пополнения щелочных резервов, и поступление в мочу иона  $\text{H}^+$ , обменивающегося на натрий. В результате увеличивается выведение натрия с мочой в виде гидрокарбонатов; реабсорбция хлора изменяется мало. Последнее в сочетании с уменьшением образования и поступления в кровь гидрокарбонатного иона приводит к развитию гиперхлоремического ацидоза. В дистальных канальцах и собирательных трубках (из-за уменьшения обмена  $\text{H}^+$  на  $\text{Na}^+$ ) усиливается секреция  $\text{K}^+$  в качестве адаптивного механизма, направленного на компенсацию потери  $\text{Na}^+$  с мочой. Это ведет к развитию гипокалиемии.

Снижение активности карбоангидразы диакарбом в эндотелиальных клетках хориоидального сплетения, по-видимому, является причиной уменьшения секреции и улучшения оттока спинномозговой жидкости, что снижает внутричерепное давление. Однако диакарб может вызывать и преходящее повышение внутричерепного давления, так как способен увеличивать мозговой кровоток. Диакарб оказывает противозудорожное действие при некоторых видах малых припадков. Этот эффект препарата связывают, во-первых, с развитием в ткани мозга ацидоза, подобного тому, который возникает при назначении ketogenic диеты, снижающей «судорожную» готовность нейронов, а, во-вторых, с увеличением концентрации  $\text{CO}_2$  в ликворах и межклеточной жидкости из-за уменьшения активности карбоангидразы (гипокапния при гипервентиляции, наоборот, провоцирует эпилептиформную активность).

Диакарб уменьшает продукцию внутриглазной жидкости и снижает внутриглазное давление, особенно у больных с острым приступом глаукомы. Этот эффект не зависит от изменения препаратом системного КОС. Диа-

карб тормозит всасывание в тоном кишечника натрия и хлора, но не гидрокарбонатного иона.

У детей до 1,5 мес диакارب малоэффективен; у детей старше 1 года эффективность такая же, как у взрослых.

**Фармакокинетика.** Всасывается диакارب в кишечнике хорошо. Максимальная концентрация в плазме крови создается через 2 ч. Препарат связан с белками крови на 90...95%, не биотрансформируется, выводится почками путем активной секреции в неизменном виде, способен реабсорбироваться. Полное выведение диакарба после однократного приема происходит через 24 ч, период полувыведения его равен 2,4...3,8 ч.

Мочегонный эффект диакарба начинается через 1...2 ч и длится 6...8 ч.

**Показания к применению.** В качестве самостоятельного мочегонного средства диакارب применяется редко, но его рекомендуют назначать при легочной-сердечной недостаточности, когда особенно выгодна способность препарата тормозить накопление гидрокарбонатов в крови. При других формах сердечной недостаточности диакارب не назначают в связи со слабым мочегонным действием и значительными изменениями КОС в организме больных. Препарат малоэффективен при отеках почечного происхождения и опасен при уремии и других состояниях, характеризующихся развитием ацидоза, который он усугубляет. Диакارب противопоказан при отеках, развивающихся как осложнение цирроза печени, так как это заболевание сопровождается повышенной чувствительностью к гипокалиемии; кроме того, возможно дальнейшее увеличение содержания аммиака в крови больных.

Диакарб применяют также для лечения глаукомы и эпилепсии, при острой горной болезни, медленно прогрессирующей гидроцефалии у детей и иногда как вспомогательное средство при развивающемся отеке мозга (в очень высоких дозах: до 70...80 мг/кг).

**Критерии оценки эффективности и безопасности** — см. «Фуросемид» и «Дихлотиазид».

**Взаимодействие.** Диакارب рекомендуют комбинировать с такими мочегонными, как рутинные, тиазиды, ксантины, для усиления диуретического эффекта. Однако рутинные мочегонные в педиатрии практически не используются, а при комбинировании диакарба с тиазидами резко возрастает выведение калия и опасность развития и последствий гипокалиемии. Нельзя использовать вместе диакارب и кислотообразующие диуретики из-за снижения диуреза и развития системного ацидоза.

Диакارب, способствуя развитию гипокалиемии, predisполагает к возникновению интоксикаций сердечными гликозидами, усиливает и удлиняет эффект недеполяризующих миорелаксантов, снижает противоаритмическое действие хинидина, новокаинамида, ксинаина.

Делая мочу щелочной, диакارب усиливает

выведение кальция, способствуя развитию остеопорозов у больных, длительно получающих противозастойные средства; уменьшает экскрецию хинидина, эфедрина и других лекарственных средств, являющихся слабыми основаниями, и, наоборот, увеличивает почечный клиренс салицилатов, барбитуратов; усиливает противомикробную активность в мочевыводящих путях аминогликозидных антибиотиков, макролидов и линкомицина.

При совместном назначении диакарба с сульфамидами, пенициллинами, метотрексатом, тиазидами, салицилатами, бутандионом, идиометацином, дикумарином возникает их конкуренция за выведение путем секреции в почках. Результат этого взаимодействия трудно предсказать.

**Нежелательные реакции.** Кроме уже упомянутых гипокалиемии и гиперхлоремического ацидоза, необходимо отметить опасность камнеобразования, возникающего на фоне повышенного содержания кальция в моче, снижение секреции желудочного сока, сонливость, нарушение ориентировки, парестезии, боли в мышцах, редко — тромбоцитопению и лейкопению.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Диакارب выпускают в порошке и таблетках по 0,25 г. Назначают по  $\frac{1}{4}$  — 1 таблетке в сутки в 1 прием ежедневно в течение 3...4 дней с промежутком в 2...3 дня.

## **СРЕДСТВА СМЕШАННОГО ДЕЙСТВИЯ, УСИЛЯЮЩИЕ СОКРАТИТЕЛЬНОСТЬ МИОКАРДА И УМЕНЬШАЮЩИЕ НАГРУЗКУ НА СЕРДЦЕ**

**Дофамин (допамин, домини).** *Фармакодинамика.* Является, с одной стороны, предшественником в синтезе норадrenalина и адреналина в нейронах симпатической нервной системы и в мозговом слое надпочечников, а с другой стороны — нейромедиатором, выделяющимся из окончаний некоторых нейронов головного мозга и симпатической нервной системы. Дофамин способен возбуждать специфические дофаминовые рецепторы (ДА-Р), расположенные главным образом в гладких мышцах стенки сосудов (ДА<sub>1</sub>-Р; их стимуляция приводит к расширению сосудов), в миокарде (ДА<sub>1</sub>-Р; усиление работы сердца без увеличения частоты сердечных сокращений), на мембране пресинаптических окончаний симпатических нервов (ДА<sub>2</sub>-Р; торможение освобождения норадrenalина). Кроме того, дофамин может стимулировать β-адренорецепторы. Возбуждение β<sub>1</sub>-адренорецепторов приводит к развитию положительных инотропных и слабее выраженного хронотропного эффектов, стимуляция β<sub>2</sub>-адренорецепторов — к расширению сосудов, расслаблению бронхов и усилению освобождения иоралреалина и ацетилхолина. Дофамин способен возбуждать и α-адренорецепторы сосудов, вызывая их сужение, хотя при этом происходит торможение

освобождения норадреналина за счет стимуляции пресинаптических  $\alpha$ -адренорецепторов.

Возбуждение перечисленных рецепторов происходит в зависимости от концентрации дофамина в соответствующих синапсах. При инфузии его со скоростью 1...2 мкг/(кг·мин) происходит возбуждение в основном только ДА-Р. Если скорость введения возрастает до 3...5 мкг/(кг·мин), стимулируются ДА-Р и  $\beta$ -адренорецепторы, а при скорости инфузии 8...10 мкг/(кг·мин) и выше, кроме ДА-Р и  $\beta$ -адренорецепторов, начинают возбуждаться и  $\alpha$ -адренорецепторы. Наиболее выгодным, с точки зрения оптимизации параметров гемодинамики, является стимуляция дофамином ДА-Р и  $\beta$ -адренорецепторов, так как возбуждение  $\alpha$ -адренорецепторов, хотя и способствует повышению сниженного артериального давления, приводит к централизации кровообращения, нарушениям микроциркуляции в тканях, ухудшению почечного кровотока.

**Фармакокинетика.** Дофамин является хорошим субстратом для ферментов, инактивирующих катехоламины: моноаминоксидазы и катехоламинорометилтрансферазы. Эти ферменты превращают его последовательно в 3-4-дигидроксифенилуксусную кислоту и в 3-метокси-4-гидроксифенилуксусную (гомаванилиновую) кислоту. Имеются и другие метаболиты. В связи с быстрым метаболизмом дофамина, во-первых, бесполезно назначать внутрь, он плохо проникает через гематоэнцефалический барьер, плохо всасывается при введении под кожу или в мышцы. Во-вторых, период полувыведения дофамина из плазмы крови равен нескольким минутам, его эффект начинается сразу после начала введения и заканчивается через 5...10 мин после окончания инфузии.

Метаболиты дофамина выводятся с мочой. За 24 ч экскретируется в виде метаболитов 80% введенной дозы дофамина.

**Показания к применению.** Дофамин применяют у детей для ликвидации острой сердечной недостаточности в связи с тем, что он при введении со скоростью 3...8 мкг/(кг·мин) увеличивает ударный и минутный объем сердца, очень мало изменяя при этом частоту сердечных сокращений, снижает венозный возврат крови к сердцу, т. е. преднагрузку, и уменьшает посленагрузку, так как сердце выталкивает кровь при сниженном общем периферическом сопротивлении сосудов (расширяются сосуды скелетных мышц, сердца, легких, мозга, мезентериальные сосуды, существенно усиливается почечный кровоток, ликвидируется спазм прекапиллярных сфинктеров). Потребность миокарда в кислороде возрастает, однако компенсируется возросшим коронарным кровотоком.

Дофамин (2...5 мкг/(кг·мин)) в течение 24...48 ч оказался эффективным для ликвидации гипертензии малого круга у новорожденных.

**Критерии оценки эффективности и безопасности.** Инфузия дофамина должна производиться под постоянным контролем за основ-

ными параметрами гемодинамики. Чем раньше начата терапия дофамином, например при шоке, тем выше его эффективность. Считается, что вероятность успеха назначения препарата высока, если лечение начато, когда скорость образования мочи не снизилась еще меньше 0,3 мл/мин.

**Взаимодействие.** Очень выгодно сочетание дофамина с вазодилаторами, в частности с натрием нитропруссидом, так как при такой комбинации уменьшается опасность возникновения сужения сосудов (особенно почек) из-за возможного  $\alpha$ -адреномиметического действия дофамина у больных, имеющих повышенную чувствительность к препарату. Кроме того, при таком сочетании в большей степени, чем во время инфузии одного дофамина, возрастает почечный и коронарный кровоток.

Дофамин нельзя назначать совсем или необходимо резко снижать дозы (в 10 раз!), если больной получает лекарственные средства — ингибиторы моноаминоксидазы — иналамид (иурелал). Коррекция доз дофамина требуется и при сочетании его с трициклическими антидепрессантами.

Нельзя смешивать растворы дофамина со щелочными растворами.

**Нежелательные эффекты.** Очень серьезным осложнением, возникающим при использовании дофамина у маленьких детей, особенно у недоношенных новорожденных, является сужение сосудов конечностей, вплоть до развития гангрены пальцев. Опасны аритмии, иногда развивающиеся при введении дофамина. Во время его инфузий могут возникать тошнота, рвота, тахикардия, стенокардитическая и головная боли, повышение артериального давления. Эти нежелательные реакции обычно быстро исчезают при уменьшении скорости введения дофамина или прекращении инфузии. Реже может потребоваться введение  $\alpha$ -адреноблокаторов типа фентоламина. При попадании дофамина под кожу возможно развитие ишемического некроза, для предупреждения которого локально вводят фентоламин.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Дофамин выпускают в ампулах по 5 мл 0,5% или 4% раствора. Для введения его разводят соответственно в 125 или 400 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида (в 1 мл полученных растворов содержится соответственно 200 или 500 мкг дофамина). Средняя скорость введения препарата у детей — 3...8 мкг/(кг·мин). Инфузию производят непрерывно от 2...3 ч до 1...4 дней.

**Добутамин. Фармакодинамика.** Сходен с дофамином по химическому строению, однако отличается по механизму действия: он является веществом, прямо и избирательно возбуждающим  $\beta_1$ -адренорецепторы. Его непосредственное действие на адренорецепторы выражено слабо. Добутамин увеличивает сократительную функцию миокарда в большей степени, чем частоту сокращений сердца. Автоматизм

синусного узла он повышает в значительно меньшей степени, чем изадрин. Добутамин улучшает проведение импульсов через атрио-вентрикулярный узел. В отличие от дофамина практически не почечный кровоток. Добутамин способен возбуждать и  $\alpha$ -адренорецепторы, повышая общее периферическое сопротивление сосудов, однако этот эффект проявляется при инфузии добутамина в высоких дозах. Постепенно увеличивая скорость введения добутамина, можно получить усиление сокращений сердца с некоторым уменьшением периферического сосудистого сопротивления, без стимуляции  $\alpha$ -адренорецепторов сосудов.

Добутамин, как и дофамин, применяется для лечения острой сердечной недостаточности, после операций по поводу хирургической коррекции пороков сердца.

**Фармакокинетика.** Добутамин неэффективен при приеме внутрь. В связи с тем, что период его полувыведения составляет приблизительно 2 мин, его необходимо вводить внутривенно капельно. Препарат быстро биотрансформируется в печени с образованием 3-О-метилдобутамина и эфиров с глюкуроновой кислотой.

**Критерии оценки эффективности и безопасности** — см. «Дофамин».

**Взаимодействие** — см. «Дофамин».

**Нежелательные эффекты.** Возможно развитие аритмий, однако они наблюдаются реже, чем после применения дофамина. Добутамин необходимо с осторожностью назначать больным с фибрилляцией предсердий. Приблизительно у 5...10% больных добутамином вызывает значительное увеличение частоты сердечных сокращений и систолического давления. Эти эффекты необходимо быстро ликвидировать снижением скорости инфузии добутамина. При его введении могут возникать тошнота, рвота, головная боль, сердцебиение, загрудинные стенокардитические боли.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Добутамин выпускают во флаконах по 20 мл, содержащих 0,25 г препарата. Его разводят в 5% растворе глюкозы или в воде для инъекций. Сначала 0,25 г добутамина растворяют в 20 мл растворителя, а затем разбавляют до необходимой концентрации 5% раствором глюкозы или изотоническим раствором ионизированного хлорида. Скорость и длительность введения добутамина совпадают с таковой дофамина.

### СРЕДСТВА, ИСПОЛЗУЕМЫЕ ПРИ ТАХИАРИТМИЯХ

Существует несколько основных механизмов возникновения тахикардий. Представление о них, приведенное ниже, поможет пониманию механизма действия противоаритмических средств (ПАС) и принципов выбора последних.

К возникновению тахикардий в первую очередь приводят *нарушения образования импульсов* в проводящей системе сердца:

1. Ускорение спонтанной деполяризации (автоматизма) в Р-клетках синусового узла, что приводит к возникновению синусовых тахикардий. Этот патологический процесс может развиваться под влиянием избыточного количества поступающих в миокард катехоламинов, при отравлениях сердечными гликозидами (у детей раннего возраста).

Нормализовать скорость спонтанной деполяризации в Р-клетках синусового узла, в клетках-водителях сердечного ритма могут те ПАС, которые способны уменьшить проникновение кальция через мембрану Р-клеток, так как спонтанная деполяризация в этих элементах проводящей системы сердца, элементах с медленно развиваем потенциалом действия является деполяризацией кальциевого типа. Она происходит за счет спонтанного, осуществляющегося в покое проникновения (главным образом) кальция внутрь клетки через «медленные» кальциевые каналы. Кроме Р-клеток, спонтанная деполяризация кальциевого типа свойственна и элементам дистальной части атриовентрикулярного узла, но здесь в физиологических условиях скорость спонтанной деполяризации меньше, чем в Р-клетках, за счет чего именно последние и являются водителями сердечного ритма.

К препаратам, способным уменьшить скорость спонтанной деполяризации в Р-клетках синусового узла, относятся прежде всего  $\beta$ -адреноблокаторы. Даже самые сильные из фармакологических средств, стабилизирующих мембраны для ионов (классификация см. ниже), — ивовоканамид, хинидин — не способны в достаточной степени затормозить спонтанную деполяризацию кальциевого типа. То же самое относится, но в меньшей степени, и к антикальциевым препаратам — верапамилу, фенигидину и др.

2. Возникновение натриевого типа спонтанной деполяризации в элементах проводящей системы сердца, характеризующихся в нормальных условиях отсутствием автоматической деятельности (спонтанной деполяризации) и быстрым развитием потенциала действия в ответ на пришедший стимул. К таким «быстрым» элементам относится большая часть клеток и волокон проводящей системы сердца, исключая рассмотренные ранее эле-

менты с медленно развивающимся потенциалом действия («медленные» элементы) и наличием спонтанной деполяризации кальциевого типа.

Спонтанная деполяризация натриевого типа осуществляется за счет вхождения натрия через клеточную мембрану в состоянии покоя клетки или волокон проводящей системы, чему способствуют гипокалиемия, избыток катехоламинов, интоксикация сердечными гликозидами. Гипокалиемия приводит к усилению выхода калия из цитоплазмы, куда в покое получает возможность входить натрий, создавая деполяризацию. Катехоламины, деполяризация мембраны способствуют вхождению натрия внутрь клетки. Сердечные гликозиды, тормозя при интоксикациях  $K^+$ ,  $Na^+$ -АТФазу, приводят к накоплению натрия внутри клетки, возникновению спонтанной деполяризации натриевого типа. Формирование последней в каком-либо участке проводящей системы сердца приводит к появлению *эктопического очага* возбуждения, от локализации и характера деятельности которого зависит тип аритмии.

Натриевый тип спонтанной деполяризации подавляют ПАС — стабилизаторы клеточных мембран,  $\beta$ -адреноблокаторы.

3. Сменение водителя ритма из-за повышения тонуса блуждающего нерва и снижения скорости спонтанной деполяризации Р-клеток синусового узла, что приводит к проявлению автоматизма клеток атриовентрикулярного узла и системы Гиса — Пуркинье.

В таких случаях оказываются эффективными холинолитические средства и стабилизаторы клеточных мембран.

4. Трансформация «быстрых» клеток в «медленные», но обладающие спонтанной деполяризацией, более быстрой, чем в Р-клетках синусового узла, что создает эктопические очаги при ишемической болезни сердца, гипоксии миокарда.

При таком патогенетическом варианте тахикардий необходимы терапия основного заболевания, приводящего к развитию гипоксического состояния, и препараты-стабилизаторы клеточных мембран (ПАС), тормозящие спонтанную деполяризацию элементов эктопических очагов.

Помимо нарушения образования импульсов, причиной тахикардий могут быть *нарушения проведения импульсов*. Основным из таких нарушений является осуществление механизма возврата (re-entry), когда из одной точки миокарда в другую импульс может проводиться по двум путям, но один из них проводит импульс с большей скоростью, чем другой. В связи с этим импульс, приходя из первой точки во вторую по более быстрому пути, возвращается в первую точку по более медленному пути. Так возникает локальная циркуляция импульсов — гетеротропный очаг возбуждения.

Для подавления локальной циркуляции возбуждения необходимо выравнивание скорости проведения импульсов по разным из существующих путей. Как правило, этого добиваются ПАС, замедляющими проводимость и увеличивающими рефрактерный период: стабилизаторами мембран для ионов, адrenoблокаторами.

**Классификация ПАС, используемых для лечения тахикардии:**

1. **Этиотропные средства** (противовоспалительные, транквилизаторы, препараты, связывающие кальций, улучшающие питание миокарда, гормоны и антигормональные препараты и т. п.). В эту группу можно включить препараты калия, хотя калий может быть и средством патогенетической терапии, относясь одновременно к группе «собственно ПАС» (см. далее).

2. **Собственно ПАС:**

1) препараты, уменьшающие проницаемость мембран для ионов (хинидин, новокаинамид, этмозин, аймалин);

2) препараты, снижающие проницаемость мембран для натрия и усиливающие проницаемость калия (лидокаин, дифенин);

3) препараты, ингибирующие медленный трансмембранный ток ионов кальция (верапамил);

4)  $\beta$ -адrenoблокаторы (анаприлин, окспренолол и др.);

5) препараты, тормозящие реполяризацию (амиодарон, бретилий).

В данной главе рассмотрена клиническая фармакология собственно ПАС и противоритмическое действие сердечных гликозидов, которые, как препараты калия, можно отнести и к группе этиотропных, и к группе собственно ПАС.

**Препараты калия** (калия хлорид, панангин, аспаркам). *Фармакодинамика.* В состоянии покоя клеток проводящей системы сердца или рабочего миокарда натрий (в физиологических условиях) не может войти внутрь через клеточную мембрану, хотя концентрация натрия во внеклеточной жидкости значительно выше, чем внутри клеток. Калий же способен покидать невозбужденную клетку, свободно проникая через ее мембрану по градиенту концентрации (его внутри клеток существенно больше, чем снаружи). Калий «уходит» из клетки до тех пор, пока внутри клетки не создается в связи с потерей этого катиона ( $K^+$ ) такая электроотрицательность, которая уравнивает своим притяжением калия «вытягивание» его из клетки, обусловленное градиентом концентрации. Такое равновесие в элементах миокарда с «быстрым» ответом создается примерно при  $-90$  мВ (потенциал покоя мембраны этих клеток), а в «медленных» клетках — при  $-65$  мВ.

При нарушениях электролитного баланса в организме, приводящих к гипокалиемии или гипокалигистии миокарда, назначение препаратов калия приводит к увеличению его количества во внеклеточной жидкости, к стимуляции мембраной  $K^+$ ,  $Na^+$ -АТФазы, что

имеет следствием возрастание концентрации калия в цитоплазме. Последнее приводит к увеличению способности иона выходить по градиенту концентрации, т. е. к восстановлению нормальной поляризации (нормального потенциала покоя) клеток проводящей системы. Вследствие этого: 1) происходит снижение скорости спонтанной деполяризации в «медленных» клетках проводящей системы, в том числе в Р-клетках синусного узла, что замедляет его автоматическую деятельность, нормализуя число и ритм сердечных сокращений; 2) нормализуется длительность фазы 0 потенциала действия, ассоциирующейся с проводимостью по волокнам проводящей системы сердца; 3) возрастает амплитуда потенциалов действия во всех элементах миокарда, что приводит к усилению ведущей роли синусного узла, улучшению проводимости и сократимости миокардиальных клеток.

Введение препаратов калия опасно созданием его избыточных концентраций во внеклеточной жидкости, что затрудняет выход ионов калия из клеток по градиенту концентрации, несмотря на повышение активности  $K^+$ ,  $Na^+$ -АТФазы, и вследствие этого приводит к недостаточной поляризации мембран клеточных элементов проводящей системы и рабочего миокарда, к снижению отрицательности их потенциала покоя. В результате этого ускоряется спонтанная деполяризация, возрастает автоматизм элементов проводящей системы сердца, замедляется проводимость, снижаются ведущая роль синусного узла и сократимость миокарда.

Рассматривая фармакодинамику препаратов калия, следует отметить также, что калий необходим для осуществления процессов передачи первых импульсов в разнообразных синапсах с помощью нейромедиаторов: введение его препаратов улучшает сокращение скелетных мышц, моторику желудочно-кишечного тракта за счет облегчения освобождения ацетилхолина, может повышать тонус симпатической нервной системы и увеличивать освобождение норадреналина и адреналина из надпочечников. Соли калия оказывают умеренное диуретическое действие.

**Фармакокинетика.** Препараты калия хорошо всасываются при приеме внутрь, калий быстро выводится почками, в связи с чем, во-первых, при почечной недостаточности возможна кумуляция калия, а, во-вторых, его препараты назначают каждые 4...6 ч.

**Показания к применению.** Препараты калия назначают при аритмиях различного происхождения и форм, связанных в основном (первично или вторично) с электролитными нарушениями и абсолютной или относительной гипокалиемией или гипокалигистией миокарда. Панангин и аспаркам с успехом применяют при аритмиях, связанных с интоксикацией сердечными гликозидами, при пароксизмальной мерцательной аритмии, желудочковой экстрасистолии («свежей»). При суправентрикулярной тахикардии эти препараты мало эффективны.

**Критерии оценки эффективности и безопасности.** Эффективность препаратов калия определяется с помощью данных лабораторных исследований, характеризующих ионный баланс в организме больного, и по исчезновению клинических симптомов заболевания, по поводу которого назначаются препараты калия. Безопасность использования препаратов калия контролируется также по его содержанию в крови, кроме того, по данным ЭКГ (см. гл. 9) и появлению признаков нежелательных реакций и симптомов интоксикации калием.

**Взаимодействие.** Препараты калия усиливают терапевтическое действие и предупреждают, а также устраняют нежелательные интоксикации сердечными гликозидами, предупреждают и устраняют гипокалиемию, связанную с приемом салуретиков и кортикостероидов, усиливают терапевтическое действие лекарственных средств, стимулирующих трофические процессы в миокарде.

**Нежелательные эффекты.** Препараты калия при приеме внутрь раздражают слизистую желудочно-кишечного тракта (вплоть до изъязвлений), поэтому их не рекомендуют принимать натощак. Парестезии являются одними из первых признаков интоксикации препаратами калия. Они могут вызывать тошноту, рвоту, понос. Токсичность препаратов калия возрастает при недостаточности надпочечников, так как минералокортикоидная активность кортикостероидов лежит в основе выведения калия из организма почками.

Препараты калия следует с осторожностью применять при нарушениях атриовентрикулярной проводимости и выделительной функции почек.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Калия хлорид выпускается в порошке, в таблетках по 0,5 и 1 г, в 10% растворе для приема внутрь и в 4% растворе для инъекций (ампулы по 50 мл). В виде нерастворимых таблеток или порошка препарат внутрь назначать нельзя, таблетки и порошки растворяют в  $1/4$ — $1/2$  стакана воды или фруктового сока. Принимают калия хлорид после еды. Рекомендуется запивать препарат киселем. Внутривенно калия хлорид вводят капельно. Для этого его ампулированный раствор разводят в 10 раз водой для инъекций (с целью получения изотонического раствора) и инфузируют со скоростью 20—30 капель в 1 мин.

Папаинги выпускают в виде драже, содержащих 0,158 г калия аспарагината (36,2 мг иона калия) и 0,14 г магния аспарагината (11,8 мг иона магния), и в виде раствора в ампулах по 10 мл, содержащих 0,452 г калия аспарагината (103,3 мг иона калия) и 0,4 г магния аспарагината (33,7 мг иона магния). Считается, что аспарагиновая кислота является переносчиком ионов калия и магния внутрь клеток. Внутрь препарат назначают после еды. Для внутривенного струйного (медленного!) введения содержимое 1 ампулы разводят в 20...30 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. Для

внутривенного капельного введения содержимое 1 ампулы разводят в 250 мл тех же растворителей.

Аспаркам выпускают в таблетках, содержащих по 0,175 г калия аспарагината и магния аспарагината. Дозы и режим применения аспаркама такие же, как при использовании папаинги.

**Сердечные гликозиды.** Фармакодинамика сердечных гликозидов подробно описана ранее (см. гл. 9). При аритмиях, связанных с нарушениями гемодинамики, препараты сердечных гликозидов оказывают лечебный эффект за счет улучшения метаболических процессов в миокарде, интенсификации ресинтеза макроэргических соединений и сократительных белков, за счет ликвидации гипокалиемии миокарда, увеличения амплитуды потенциалов действия Р-клеток синусного узла, возрастания его ведущей роли в ритме сердечных сокращений, за счет торможения проводимости в атриовентрикулярном узле, что снижает частоту импульсов, достигающих желудочков при суправентрикулярных тахикардиях. Наконец, сердечные гликозиды повышают возбудимость и автоматизм клеток и волокон Пуркинье, что при полиом блоке приводит к возрастанию частоты сокращений желудочков и улучшает параметры гемодинамики.

У детей младшего возраста со сниженным тонусом блуждающего нерва противояритмическое действие сердечных гликозидов основано главным образом на их положительном инотропном эффекте и улучшении гемодинамики (активация трофических процессов, ликвидация дисбаланса электролитов и т. п.), в связи с чем эффективны и дигиталисные гликозиды, и строфантин, а также коргликон, оказывающие слабое ваготропное действие. У более старших детей эффективнее дигиталисные гликозиды, чем строфантин, так как первые обладают значительно более выраженной способностью повышать тонус блуждающего нерва.

## **ПРЕПАРАТЫ, УМЕНЬШАЮЩИЕ ПРОНИЦАЕМОСТЬ МЕМБРАН ДЛЯ ИОНОВ**

**Фармакодинамика.** Эти препараты снижают проницаемость клеточных мембран для натрия, калия и (частично) для кальция: 1) снижение проницаемости «медленных» мембранных каналов для натрия приводит к торможению натриевого типа спонтанной деполаризации в «быстрых» клетках, т. е. к торможению автоматизма эктопических очагов; 2) снижение проницаемости для натрия «быстрых» мембранных каналов приводит к торможению проводимости через атриовентрикулярный узел и в системе Гиса—Пуркинье; 3) снижение проницаемости мембран для натрия, калия и кальция увеличивает рефрактерный период в «быстрых» элементах проводящей системы

и в миоцитах, что тормозит механизм возврата и циркуляции возбуждения; 4) уменьшение проницаемости клеточных мембран для кальция недостаточно для того, чтобы замедлить кальциевый тип спонтанной деполаризации в Р-клетках синусного узла.

**Хинидин** — один из самых сильных и универсальных ПАС. Он эффективен при суправентрикулярных аритмиях, особенно при пароксизмальной и постоянной предсердной тахикардии, мерцательной аритмии, фибрилляции предсердий, но и при желудочковых тахикармиях.

**Фармакокинетика.** Хинидин хорошо всасывается при приеме внутрь, максимальная концентрация препарата создается в плазме крови через 1,5 ч ( $3/4 \dots 3$  ч) после приема. Несмотря на хорошее всасывание, биодоступность препарата колеблется от 44 до 89% у людей с нормальной функцией печени и почек. Вариабельность биодоступности обусловлена разной скоростью биотрансформации хинидина в печени при его первом прохождении через печень до поступления в системный кровоток. В плазме крови хинидин связан с белками на 70...90%, при повышении pH в крови связывание хинидина возрастает (хинидин является слабым основанием), при снижении pH, наоборот, уменьшается. Объем распределения препарата очень велик и составляет 2,1...2,7 л/кг. При сердечной недостаточности объем распределения хинидина уменьшается, возрастает его концентрация в крови. Около 80% хинидина биотрансформируется в печени, 20% выводится в неизменном виде с мочой. При почечной недостаточности концентрация препарата и его активных метаболитов в крови может возрастать. Терапевтической считают концентрацию 2...6 мг/л, а с учетом активных метаболитов хинидина — 4...8 мг/л. Хинидин лучше реабсорбируется из щелочной мочи, чем из кислой, что может приводить к задержке препарата в организме. Клиренс (общий) хинидина у детей старше 12 лет и у взрослых составляет 0,3...0,5 л/(кг·ч), у детей до 12 лет — несколько выше:  $(0,5 \pm 0,12)$  л/(кг·ч). Клиренс хинидина снижен у пожилых людей. Период полувыведения препарата у взрослых равен 4...8 ч, у детей до 12 лет — 2,5...7 ч. Большой клиренс и менее длительный период полувыведения хинидина у детей младше 12 лет требуют введения им относительно больших доз препарата для достижения терапевтического эффекта, чем у взрослых.

**Критерии оценки эффективности и безопасности хинидина** — это динамика симптомов заболевания, по поводу которого назначен препарат, и нежелательные реакции на хинидин. Регистрация ЭКГ позволяет избежать интоксикации хинидином: удлинение комплекса QRS на 25% является начальным признаком интоксикации хинидином, удлинение его более чем на 50% от исходного говорит о выраженном токсическом действии препарата.

**Взаимодействие.** Совместное назначение хинидина с дигиталисными гликозидами при-

водит к существенному увеличению уровня сердечных гликозидов в плазме крови. Это объясняют либо вытеснением сердечных гликозидов хинидином из мест связывания, либо снижением экскреции гликозидов почками в присутствии хинидина. Дифенин и фенобарбитал значительно снижают уровень хинидина в крови, ускоряя его биотрансформацию в печени. В связи с тем, что хинидин оказывает периферическое сосудорасширяющее действие, его нужно осторожно назначать с вазодилаторами, например с нитратами, хотя их взаимодействие вариабельно. Назначение хинидина на фоне непрямых антикоагулянтов требует снижения доз последних. Существуют доказательства синергизма хинидина и анаприлина в противояритмическом действии, хотя при такой комбинации необходимо учитывать снижение анаприлином сердечного выброса и печеночного кровотока, что уменьшает биотрансформацию хинидина, требуя использования меньших суточных доз и большего дробления дневной дозы, чтобы избежать высоких пиковых концентраций хинидина в крови.

**Нежелательные эффекты.** Хинидин может вызвать нарушения функции желудочно-кишечного тракта: анорексию, тошноту, рвоту, диарею. Он оказывает значительное холинолитическое действие, и у некоторых больных, особенно у ваготоников, может существенно облегчить проведение импульсов через атриовентрикулярный узел при предсердных аритмиях, хотя число зарождающихся импульсов в предсердных эктопических очагах будет снижено. При этом возможно возникновение фибрилляций желудочков, особенно в случаях сочетания хинидина с сердечными гликозидами, повышающими возбудимость и автоматизм клеток Пуркинье. Из других видов аритмий, являющихся следствием нежелательного действия хинидина, следует отметить синусовую тахикардию (как следствие усиления симпатических влияний на сердце из-за вагolitического действия хинидина) и синусовую брадикардию (прямое токсическое влияние хинидина). Сам хинидин не снижает сократимость миокарда, однако при назначении на фоне сердечной недостаточности усугубляет ее. Из редких осложнений, возникающих при назначении хинидина, следует отметить тромбоцитопению, гемолитическую анемию, лейкопению и гепатотоксичность хинидина.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Хинидина сульфат выпускают в таблетках по 0,1 и 0,2 г. Суточная доза для детей — около 18 мг/кг, ее назначают в 4–6 приемов. В первые дни приема, как и у взрослых больных, суточную дозу можно увеличить в 1,25–1,5 раза, назначая ее не менее чем за 6 приемов, до нормализации сердечного ритма. Снижение доз хинидина требуется при наличии сердечной недостаточности, заболеваниях печени с нарушением ее биотрансформирующих лекарственных функций, нарушениях выделительной функции почек, при заболеваниях, сопровождающихся снижением уровня белков в плазме крови.

За рубежом выпускают препараты хиинидина для инъекций, в частности хиинидина глюконат. Внутримышечное введение инъекционных препаратов хиинидина болезненно, дает нестойкие концентрации вещества в крови. Внутривенное введение хиинидина глюконата производят капельно со средней скоростью 0,3...0,4 мг/(кг·мин); оно часто осложняется глубокой гипотонией, в связи с чем допустимо лишь при постоянной регистрации ЭКГ и артериального давления.

**Новокаиамид** является таким же сильным и универсальным ПАС, как хиинидин, но особенно эффективен он при желудочковых тахикардиях.

**Фармакокинетика.** При назначении внутрь новокаиамид всасывается хорошо, максимальная концентрация в крови создается в среднем через 1 ч после приема препарата. Биотрансформация его составляет 75...96% из-за биотрансформации в желудочно-кишечном тракте и в печени. С белками плазмы крови новокаиамид связан всего на 15...20%, он быстро перераспределяется из крови в ткани; удельный объем распределения новокаиамида равен 1,7...2,2 л/кг и примерно таков же, как у хиинидина. При сердечной недостаточности и шоке объем распределения препарата снижается, возрастает его концентрация в крови (3...10 мг/л — терапевтическая концентрация новокаиамида в плазме крови).

Почки экскретируют 40...60% неизмененного новокаиамида, подавляющая часть остального препарата превращается в печени в N-ацетилновокаиамид. У быстрых ацетиляторов в крови имеется высокий уровень N-ацетилновокаиамида, который так же, как новокаиамид, является ПАС. В отличие от новокаиамида N-ацетилновокаиамид меньше способствует образованию антиядерных антител, и у быстрых ацетиляторов реже возникает лекарственная красная волчанка. Ацетилновокаиамид выделяется почками, но медленнее, чем новокаиамид. При почечной недостаточности или при сердечной недостаточности, когда нарушена функция почек, происходит кумуляция и новокаиамида, и ацетилновокаиамида. Период полувыведения новокаиамида равен 2,2...4 ч у взрослых, он несколько короче у детей 7...12 лет — 1,7 ч. Для поддержания стабильной терапевтической концентрации в крови интервалы между приемами новокаиамида должны составлять 3...4 ч.

**Критерии оценки эффективности и безопасности** новокаиамида — это признаки реализации терапевтического эффекта и симптомы нежелательных реакций (см. ниже). Широка терапевтического действия препарата невелика: если терапевтические концентрации находятся в диапазоне 3...10 мг/л, то уже при уровне 12 мг/л начинают проявляться нежелательные эффекты. При концентрации 16 мг/л возникают симптомы тяжелой интоксикации новокаиамидом: падение сердечной деятельности и артериального давления, блокады, асистолия. Внутривенное введение препарата

должно обязательно сопровождаться постоянной регистрацией пульса, артериального давления и ЭКГ.

**Взаимодействие.** Препараты, способствующие развитию гипокалиемии, снижают проаритмическое действие новокаиамида. Лекарственные средства, подкисляющие мочу, приводят к более интенсивной экскреции новокаиамида и к снижению его эффективности; препараты, сдвигающие рН мочи в щелочную сторону, — наоборот. Комбинирование новокаиамида с β-адренолитиками приводит к уменьшению сердечного выброса. Местноанестезирующие средства способствуют развитию и усиливают нежелательные реакции центральной нервной системы на новокаиамид. Новокаиамид усиливает эффект миорелаксатов и гипотензивных препаратов.

**Нежелательные эффекты:** слабость, головная боль, головокружение, бессонница, возбуждение, тошнота, рвота, импотенция. Редко наблюдаются лихорадка, сыпь, изменение цвета волос, психозы. При внутривенном введении может развиваться коллапс, передозировка приводит к развитию сердечной слабости и фибрилляции желудочков. При длительном приеме новокаиамида может возникнуть симптомокомплекс, характерный для лекарственной красной волчанки. Как правило, последняя развивается не ранее, чем через месяц от начала приема новокаиамида, но может возникнуть и после приема одной дозы препарата. От «идиопатической» красной волчанки лекарственная отличается отсутствием поражений почек, центральной нервной системы и не вызывает аденопатии. Отмена новокаиамида в начале развития этой реакции приводит к быстрому обратному развитию симптомов. Препарат не рекомендуется назначать при значительной сердечной недостаточности, желудочковых аритмиях, вызванных интоксикацией сердечными гликозидами, и повышенной индивидуальной чувствительности к нему.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Новокаиамид выпускают в таблетках по 0,25 и 0,5 г; в герметически закрытых флаконах по 10 мл 10% раствора и в ампулах, содержащих 5 мл 10% раствора. Внутрь препарат назначают детям в дозах 15...50 мг/(кг·сут). Стабильные концентрации в крови поддерживаются при назначении новокаиамида с интервалом не более 4 ч. Эффективные дозы препарата могут существенно отличаться у разных больных и подбираются индивидуально. При желудочковой экстрасистолии ударные — «нагрузочные» — дозы обычно не требуются после подбора эффективной дозы, купирующей аритмию; новокаиамид назначают в этой дозе равномерно. При пароксизмальных мерцательной аритмии используют «нагрузочную» дозу, которая может достигать  $\frac{1}{3}$  максимальной суточной. Для купирования пароксизмальной желудочковой тахикардии новокаиамид вводят внутривенно: вначале 3...6 мг/кг струйно, но со скоростью, не превышающей 20 мг/мин, а затем капельно —

0,02...0,08 мг/(кг·мин). После прекращения пароксизма переходят на прием новокаинамидов внутрь. При внутривенном струйном введении ампульный раствор препарата разводят в 15 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида. Для капельного введения новокаинамид разводят в больших количествах тех же растворителей. Внутримышечно препарат назначают практически в тех же дозах, что и при приеме внутрь (см. биосовместимость).

**Этмозин. Фармакодинамика.** Этмозин — производное фенотиазина — слабее хинидина по противоаритмической активности, но переносится больными значительно лучше, чем хинидин. Этмозин не влияет на сократимость и проводимость миокарда, слабо снижает артериальное давление при внутривенном введении. Кроме противоаритмического действия, оказывает умеренное коронарорасширяющее, спазмолитическое, м-холинергическое действие.

**Фармакокинетика.** Биодоступность препарата равна 38%. Период полураспада этмозина составляет 1,86 ч у больных со стенокардией, осложненной аритмией, и 2,3 ч у больных с аритмией на фоне инфаркта миокарда. Объем распределения равен 185...225 л, а клиренс — 0,92...1,31 л/мин у разных групп взрослых больных. Элиминация препарата осуществляется главным образом за счет биотрансформации в печени, так как в неизменном виде выводится незначительное количество этмозина, н клиренс его близок к величине печеночного кровотока (1,5 л/мин). При сердечной недостаточности клиренс этмозина снижается, а концентрация его в крови возрастает из-за снижения печеночного кровотока и высокого коэффициента экстракции препарата. Он хорошо проникает в интенсивно перфузируемые органы (сердце, печень, почки), о чем говорит большая величина начального объема распределения этмозина ( $\alpha$ -фаза: 50...90 л).

Этмозин применяют при экстрасистолиях, пароксизмальной тахикардии и пароксизмальной мерцательной аритмии, при аритмиях, вызванных передозировкой сердечных гликозидов. Этмозин — один из наиболее эффективных препаратов при желудочковых тахикардиях, хотя лечение предсердных аритмий требует назначения меньших доз препарата, чем купирование желудочковых.

**Нежелательные эффекты.** Этмозин может вызывать у некоторых больных болезненность в эпигастральной области, кожный зуд, головкружение, понижение артериального давления при внутривенном введении, болезненность в месте внутримышечных инъекций. Препарат нельзя назначать при нарушениях функции печени и почек, при резко выраженной гипотензии и нарушениях проводимости, вместе с ингибиторами моноаминоксидазы (инамид).

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Этмозин выпускают в таблетках по 0,025 г и 0,1 г и в ампулах по 2 мл 2,5% раствора.

Опыт применения этмозина у детей отсутствует. У взрослых при хорошей переносимости дозы 200 мг ее увеличивают до 600...1000 мг/сут (3—4 приема). В случаях необходимости ургентной терапии начинают лечение с дозы 500 мг, затем увеличивают ее на 200 мг каждые 8 ч. Внутривенно вводят 2...6 мл 2,5% раствора этмозина в 14...16 мл изотонического раствора натрия хлорида, затем осуществляют поддерживающую инфузию в пределах суточной дозы.

**Аймалин (гидруритал, тахмалин). Фармакодинамика.** Аймалин — один из алкалоидов раувольфии, лишенный нейротропических свойств, способный лишь в слабой степени снижать артериальное давление и сократимость сердца, слабо увеличивающий коронарный кровоток. Основным его фармакологическим действием является противоаритмическое. Кроме того, что описано выше о фармакодинамике хинидиноподобных препаратов, для аймалина характерно: 1) усиление имеющихся блокад волокон Пуркинье, что может быть использовано с диагностической целью; 2) избирательное торможение проводимости в аномальных дополнительных проводящих путях при синдроме Вольфа — Паркинсона — Уайта (В—П—У).

**Фармакокинетика.** При приеме внутрь аймалин всасывается плохо, при этом пути введения стабильные, концентрации в крови создаются с трудом. После внутривенного введения препарат быстро исчезает из плазмы крови: через 30 мин после инъекции в крови остается лишь 0,5% введенной дозы препарата. Биотрансформируется аймалин в печени.

**Показания к применению.** Аймалин эффективен при пароксизмальной желудочковой тахикардии и мерцательной аритмии, при желудочковой экстрасистолии, пароксизмальной аритмии при синдроме В—П—У. В случаях пароксизмов мерцания и трепетания предсердий эффект аймалина кратковременен и не всегда наблюдается. Аймалин эффективен при аритмиях, связанных с нитроглицерином сердечными гликозидами, но не ликвидирует вызванное последними нарушение атриовентрикулярной проводимости.

Аймалин противопоказан при значительной выраженной гипотонии, миокардитах, тяжелых нарушениях проводимости, недостаточности кровообращения III степени.

**Нежелательные эффекты** аймалина редки: у некоторых больных возникают гипотония, слабость, тошнота, рвота. При недостаточном медленном внутривенном введении могут развиваться асистолия, желудочковые фибрилляции, коллапс. Есть данные о возникновении холестаза, агранулоцитоза и цирротических изменений печени под влиянием аймалина.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Препарат выпускают в таблетках по 0,05 г и в ампулах по 2 мл 2,5% раствора. При пароксизмах аритмий взрослым и подросткам вводят внутривенно медленно (за 7...10 мин) 2 мл 2,5% раствора аймалина, разведенного в 10 мл изотонического раствора натрия

хлорида или 5% раствора глюкозы. Детям аймалин вводят из расчета 1 мг/кг на 1 инъекцию. За сутки можно сделать не более двух таких инъекций. Возможно внутривенное капельное введение 2...6 мл 2,5% раствора аймалина, разводя каждые 2 мл его в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. Внутримышечно взрослым вводят по 2 мл 2,5% раствора аймалина каждые 8 ч (0,15 г/сут). После достижения терапевтического эффекта переходят на прием препарата внутрь: детям старшего возраста 1 таблетку 4 раза в день в течение 1...3 нед.

### ПРЕПАРАТЫ, СНИЖАЮЩИЕ ПРОНИЦАЕМОСТЬ МЕМБРАН ДЛЯ НАТРИЯ И УВЕЛИЧИВАЮЩИЕ ДЛЯ КАЛИЯ

**Фармакодинамика:** 1) снижают проницаемость мембранных медленных каналов для натрия, тормозя «натриевый» тип спонтанной деполяризации «быстрых» клеток, т.е. автоматизм эктопических очагов в проводящей системе сердца; 2) повышают проницаемость мембран для ионов калия, в связи с чем уменьшают длительность потенциалов действия и рефрактерный период клеток и волокон. Потенциалы действия укорачиваются сильнее, чем рефрактерный период, поэтому последний относительно удлиняется; 3) облегчают проведение импульсов через атриовентрикулярный узел.

**Лидокаин** является наиболее часто применяемым препаратом при остро развивающихся желудочковых аритмиях (желудочковая экстрасистолия и тахикардия). Он также используется для предупреждения внезапно возникающих фибрилляций и остановок сердца после инфаркта миокарда. При предсердных тахикардиях лидокаин не применяют, так как он не эффективен, но может увеличить частоту сокращений желудочков при трепетании и мерцании предсердий. Не рекомендуют применять лидокаин при слабости синусового узла, при II—III степени атриовентрикулярной блокады.

**Фармакокинетика.** Биодоступность лидокаина при приеме внутрь составляет не более 35% из-за интенсивной биотрансформации при первом прохождении печени после всасывания. При внутривенном введении лидокаин быстро распределяется в организме. Он биотрансформируется в печени, с мочой выводится всего 3% неизмененного препарата. Клиническое значение метаболитов лидокаина неизвестно, хотя считают, что они могут быть ответственны за симптомы интоксикации препаратом, которые могут возникнуть при низкой концентрации самого лидокаина в крови (терапевтические концентрации препарата в крови — 2...4 мг/л). Лидокаин связывается с альбуминами плазмы крови на 10% (иногда до 40%). Объем распределения его составляет 0,44...0,77 л/кг, уменьшаясь до 0,3 л/кг при сердечной недостаточности. У больных без сопутствующих аритмий поражений печени

или сердечной недостаточности период полувыведения лидокаина равен 1,5 ч.

При длительной инфузии лидокаина из-за его быстрого распределения и биотрансформации в печени плато концентрации в крови достигается через 6...9 ч, и именно в это время чаще всего проявляются нежелательные эффекты препарата. При многократном введении лидокаина после 12 ч инфузии ее скорость необходимо снизить на 30...40% из-за снижения клиренса препарата, происходящего, по-видимому, из-за уменьшения экстракции лидокаина печенью. Любые заболевания, которые снижают печеночный кровоток и уменьшают обезвреживающую функцию печени, могут вести к кумуляции лидокаина, удлинению его периода полувыведения. Он, например, возрастает при инфаркте миокарда до 3,2...4,3 ч, а если последний осложнен сердечной недостаточностью, то до 10 ч.

При внутримышечном введении лидокаин всасывается хорошо: максимальная концентрация достигается в крови через 30 мин и поддерживается на терапевтическом уровне в течение 2 ч.

**Критерии оценки эффективности и безопасности лидокаина** — это степень купирования аритмии, улучшение состояния больного с учетом симптомов нежелательных реакций.

**Взаимодействие.** Все фармакологические средства, которые изменяют печеночный кровоток, оказывают влияние на биотрансформацию лидокаина и его концентрацию в крови. Так, аиаприлин, уменьшающий сердечный выброс и печеночный кровоток, снижает клиренс лидокаина и увеличивает его содержание в плазме крови. Такого же взаимодействие лидокаина с норadreналином, уменьшающим кровоток в печени. Наоборот, изадрин или глюкагон, увеличивающие печеночный кровоток, приводят к возрастанию клиренса лидокаина. Такой же эффект вызывают фенотербал и другие лекарственные средства, стимулирующие активность ферментов печени, ответственных за биотрансформацию лидокаина. Его не рекомендуют назначать с хинидином.

**Нежелательные эффекты** при использовании лидокаина возникают редко. Это слабость, головокружение, эйфория, беспокойство, диаррея. При тяжелых интоксикациях возможны нарушения дыхания, судороги, гипотензия.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Лидокаин выпускают в драже по 0,25 г, в ампулах по 10 и 20 мл 1% раствора, по 2 и 10 мл 2% раствора и по 2 мл 10% раствора. У детей рекомендуют такой способ введения лидокаина: вначале 1...3 мг/кг за 10...15 мин (насыщающая доза), затем 1...2 мг/(кг·ч). Для внутривенных инфузий 2% раствор лидокаина разводят в изотоническом растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы. При желудочковой экстрасистолии лидокаин иногда назначают внутрь (взрослым 750...1500 мг/сут в 3 приема).

Дифенин используют, как правило, при аритмиях, связанных с отравлениями сердеч-

ными гликозидами, так как из всех ПАС только дифенин значительно улучшает проводимость через атриовентрикулярный узел.

**Фармакокинетика.** Дифенин хорошо, хотя и медленно, всасывается при приеме внутрь. Биодоступность его равна 98%. Максимальная концентрация в крови создается через 6...12 ч после приема. В плазме крови дифенин связан с белками на 87...93% у взрослых и детей старшего возраста и на 80...85% у новорожденных и детей раннего возраста. Связывание дифенина с белками уменьшается при почечной недостаточности и гипоальбуминемии. Объем распределения дифенина равен 0,5...0,8 л/кг.

Около 90% введенной дозы дифенина биотрансформируется. С мочой выводится менее 5% введенного дифенина в неизменном виде.

Диапазон терапевтических концентраций в плазме крови для лечения аритмий таков же, как при использовании дифенина в качестве противосудорожного средства — 8...18 мг/л.

**Критерии оценки эффективности и безопасности** — см. «Лидокаин».

**Взаимодействие.** Следующие лекарственные средства тормозят трансформацию дифенина в печени, усиливая его противоритмическое действие и увеличивая опасность развития нежелательных реакций: левомицетин, ПАСК, изониазид, дикумарин, сибазон (седуксен), нитразепам, хлорзепид (элеуим), айтабул, салициламид. Нестероидные противовоспалительные средства (ацетилсалициловая кислота, бутадион), вытесняя дифенин из связи с белками плазмы крови, увеличивают свободную фракцию дифенина, его терапевтическое и токсическое действие. Фенобарбитал, активируя ферменты печени, биотрансформирующие дифенин, снижает его концентрацию в крови и тканей. Дифенин усиливает отрицательный инотропный эффект  $\beta$ -адреноблокаторов. Являясь индуктором микросомальных ферментов, дифенин усиливает биотрансформацию витаминов D, K, фолиевой кислоты, а также многих лекарственных средств, снижая их терапевтическую эффективность.

**Нежелательные эффекты** дифенина связаны с его воздействием на центральную нервную систему: нистагм, атаксия, дизартрия, повышенная раздражительность или заторможенность. При тяжелых интоксикациях возникают: брадикардия, трепетание предсердий, мерцание желудочков, асистолия. При длительном назначении дифенина (для профилактики нежелательных реакций сердечных гликозидов) могут развиваться такие осложнения, как мегалобластическая анемия (дифенин способствует инактивации фолиевой кислоты), гиперплазия десей, остеопатия из-за ускорения инактивации витамина D в печени.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Дифенин выпускается у нас в стране в таблетках, содержащих 0,117 г дифенина-основания и 0,032 г натрия гидрокарбоната. Существует выпускаемый за рубежом препарат дифенина для инъекций: в ампуле содержится

250 мг дифенина. Дозы дифенина для приема внутрь составляют 2...10 мг/(кг·сут). Необходимую суточную дозу назначают целиком не сразу, начиная с  $\frac{1}{3}$  дозы и прибавляя по  $\frac{1}{3}$  каждые 3...4 дня. После назначения всей суточной дозы проходит около недели до стабилизации концентрации препарата в плазме крови. Трудность дозирования дифенина состоит в том, что разным больным необходимы разные дозы препарата для создания терапевтической концентрации в крови. Последние также широко варьируют (см. выше).

В экстренных случаях дифенин вводят внутривенно в дозе 5 мг/кг (50 мг в 1 мин). Такая доза, введенная однократно, способна подавить аритмию, но на короткий промежуток времени. Есть и другой метод: дифенин в первый день вводят в дозе 12 мг/кг, разделенной на 3—4 раза, а затем переходят на прием препарата внутрь, начиная его со 2-го дня в рассчитанной суточной дозе.

## **ПРЕПАРАТЫ, ИНГИБИРУЮЩИЕ МЕДЛЕННЫЙ ТРАНСМЕМБРАННЫЙ ТОК ИОНОВ КАЛЬЦИЯ**

Кроме верапамила, в медленной практике применяются и другие антикальциевые препараты: фенгидии (коринфар, нифедипин), дилрил (коронтин, фали-кор), дилтиазем (дилзем) и др. Однако именно верапамил обладает наибольшей избирательностью воздействия на проводящую систему сердца и рабочий миокард и в связи с этим с наибольшей эффективностью используется в качестве ПАС. Не исключено, что это связано со способностью верапамила блокировать в миокарде не только кальциевые, но и натриевые каналы (чего не делают другие, исключая дилтиазем, антикальциевые препараты), хотя и в меньшей степени, чем кальциевые. Фенгидии же в большей степени, чем верапамил и дилтиазем, оказывают влияние на гладкую мускулатуру сосудов, в основном артерий; используют его главным образом (как, впрочем, и верапамил, и другие антикальциевые средства) при ишемической болезни сердца и гипертонической болезни.

**Верапамил. Фармакодинамика.** Оказывает наибольшее влияние на ткани, которые часто возбуждаются, менее полно, чем другие, поляризируются в покое и у которых активация зависит исключительно от тока кальция внутрь клетки. Такими элементами являются клетки синусного и атриовентрикулярного узлов. Тормозя входящие кальция в Р-клетки синусного узла, верапамил обычно замедляет их автоматизм, но его гипотензивное действие может приводить и к небольшой стимуляции активности синусного узла. Скорость проведения через атриовентрикулярный узел и эффективный рефрактерный период всегда удлиняются при использовании терапевтических концентраций верапамила. Он снижает автоматизм эктопических очагов в предсердиях, уменьшает

сократимость миокарда. Даже при отсутствии нормализующего действия на ритм, автоматизм и проводимость в предсердиях, верапамил, тормозя прохождение импульсов через атриовентрикулярный узел, нормализует работу желудочков.

**Фармакокинетика.** Верапамил хорошо всасывается при приеме внутрь (более 90%), однако биодоступность его составляет всего около 20%, так как он подвергается быстрой биотрансформации в печени при первом ее проходе после всасывания. В связи с этим дозы верапамила при его назначении внутрь в 5...10 раз превышают таковые при внутривенном введении препарата. После приема внутрь эффект развивается через 30 мин, после внутривенной инъекции — через 1...2 мин. В крови верапамил связан с белками плазмы на 80...90%. Удельный кажущийся объем распределения препарата составляет 6,5 л/кг, т.е. очень велик и свидетельствует об интенсивном перераспределении верапамила из крови в ткани. Действительно, через 10 мин после внутривенного введения в крови остается всего 5% введенной дозы препарата. Как уже было отмечено, элиминация верапамила происходит за счет интенсивной биотрансформации в печени; 70% введенной дозы препарата выводится в виде метаболитов с мочой, 15% — с калом. Период полувыведения препарата из плазмы крови (его рассчитывают после однократной внутривенной инъекции) равен 3...7 ч (чаще называют 6 ч), однако эффект верапамила после внутривенного введения продолжается всего около 20 мин, в течение которых еще поддерживается терапевтическая концентрация в крови во время формирования динамического равновесия между концентрацией препарата в крови и его содержанием в тканях. Эта I фаза фармакокинетики верапамила продолжается 18...35 мин. Возникшая после окончания перераспределения препарата его концентрация в крови (она ниже терапевтической) уменьшается теперь за счет биотрансформации препарата в печени и снижается на половину за 3...7 ч у разных больных (период полувыведения препарата, рассчитанный для II фазы кинетики верапамила).

В данном случае мы имеем дело с препаратом, кинетика которого подчиняется законам двухчастевой модели распределения вещества в организме, и иллюстрируем возможный вариант взаимоотношений между параметрами фармакокинетики, например между периодом полувыведения и длительностью действия вещества, которая, как видно, определяется длительностью сохранения *терапевтической* концентрации препарата в крови, а не временем уменьшения наполовину любой создавшейся концентрации лекарства в крови.

**Показания к применению.** Верапамил применяют в основном при предсердных аритмиях: пароксизмальных суправентрикулярных тахикардиях, обусловленных механизмом «возвратного возбуждения» в области атриовентрикулярного узла, при предсердных экстрасистолиях. Верапамил может восстановить синусо-

вый ритм при фибрилляции и трепетании предсердий (но не при синдроме В—П—У) или уменьшить частоту сокращений желудочков при этом. Верапамил не эффективен при желудочковых аритмиях.

Препарат противопоказан при прогрессирующей сердечной недостаточности, атриовентрикулярной блокаде с редким ритмом, синдроме слабости синусового узла.

**Критерии оценки эффективности и безопасности** — см. «Лидокаин».

**Взаимодействие.** Комбинирование верапамила с хиинидом приводит к усилению противоритмического действия этих ПАС, особенно при мерцательной аритмии. Верапамил усиливает отрицательный инотропный и хронотропный эффекты β-адреноблокаторов, а также отрицательный хронотропный эффект сердечных гликозидов дигиталисной группы. Его не следует комбинировать с β-блокаторами и необходимо осторожно сочетать с сердечными гликозидами.

**Нежелательные эффекты.** Верапамил хорошо переносится. Иногда возможны тошнота, головокружение, запоры при длительном применении, гипотонии.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Верапамил выпускают в таблетках по 0,04 и по 0,08 г и в ампулах по 2 мл 0,25% раствора (5 мг в ампуле). В экстренных случаях вводят внутривенно струйно (за 30...45 с) в 15...20 мл 5% раствора глюкозы: в возрасте 6...7 лет — 3 мг; 8...9 лет — 4 мг, 10 и старше — 5 мг (0,1...0,16 мг/кг). При внутривенном капельном введении ликвидировать приступы тахикардии удается редко. После прекращения приступа верапамил назначают внутрь в дозе 0,5...0,6 мг/кг на прием 4 раза в день в течение 3...4 нед.

## β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

**Фармакодинамика.** Противоритмическое действие β-адреноблокаторов обусловлено комплексом механизмов действия. Блокирование β<sub>1</sub>-адренорецепторов миокарда приводит к торможению кальциевого и иатриного типов спонтанной деполаризации, т.е. к торможению автоматизма в синусовом узле и в различных гетеротропных очагах возбуждения, формирующихся в «медленных» и «быстрых» клетках проводящей системы сердца. Блокада β<sub>1</sub>-адренорецепторов приводит также к замедлению проводимости через атриовентрикулярный узел и внутрижелудочковой проводимости. В последнем особую роль играют уменьшение длительности потенциала действия в клетках и волокнах Пуркинье за счет ускорения реполяризации и относительное существенное возрастание рефрактерного периода. В противоритмическом действии β-адреноблокаторов имеет значение их угнетающее влияние на центральную нервную систему, что уменьшает поток симпатической импульсации к сердцу, нормализующее влияние β-адреноблокаторов на метаболизм

миокарда (нормализация ионного баланса, улучшение кислородного обеспечения) и мембраностабилизирующее действие (в больших дозах).

$\beta$ -Адреноблокаторы применяют при мерцании и трепетании предсердий, синусовой и пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии, синдроме В-П-У, желудочковой экстрасистолии. При аритмиях, связанных с недостаточностью кровообращения,  $\beta$ -адреноблокаторы не эффективны.

$\beta$ -Адреноблокаторы противопоказаны больным бронхиальной астмой, при выраженной брадикардии, синдроме слабости синусового узла, гипотензии, недостаточности кровообращения (особенно при внутривенном введении), атриовентрикулярной блокаде, нарушениях периферического кровообращения.

**Анаприлин (обидол, индерал). Фармакокинетика.** Анаприлин быстро и полностью всасывается при приеме внутрь, однако биотрансформация при первом прохождении через печень снижает его биоусвояемость до 30...36%, причем, чем меньше доза, тем меньше биоусвояемость препарата. Степень биотрансформации анаприлина существенно отличается у разных индивидуумов, в связи с этим при назначении одной и той же дозы препарата можно получить в крови его концентрации, отличающиеся в 20 раз (!). Такая фармакокинетическая характеристика анаприлина требует крайне осторожного и тщательного подбора индивидуальных доз препарата, назначаемых внутрь. Кроме того, варибельность биоусвояемости не позволяет делать какие-либо пересчеты между дозами, назначаемыми внутрь и вводимыми внутривенно. Трудность подбора индивидуальных доз анаприлина обусловлена в том, что средними терапевтическими концентрациями его в крови считают концентрации 0,015...0,09 мг/л (15...90 нг/мл), однако, например, при резистентных к лечению желудочковых аритмиях терапевтический эффект возникает при концентрациях около 1 мг/л (1000 нг/мл). Анаприлин на 90...95% связан в крови с белками (около 60% — с альбуминами). Объем распределения его велик (3...4,3 л/кг), хотя и меньше, чем у верапамила. Как уже было отмечено, анаприлин интенсивно биотрансформируется в печени, это — основной путь элиминации препарата. С мочой выводится всего 1% неизмененного анаприлина. При использовании больших доз препарата биотрансформация его относительно меньше, чем при назначении малых доз. Длительное введение анаприлина ведет к уменьшению интенсивности биотрансформации препарата, к увеличению его периода полувыведения.

**Критерии оценки эффективности и безопасности.** Определение концентрации анаприлина в крови не может быть четким руководством в решении вопроса о выборе эффективных доз препарата из-за значительной варибельности чувствительности к нему больных, вариантов аритмий и их тяжести. Об этом говорит и приведенный выше широкий диапазон кон-

центраций, которые расцениваются как терапевтические. В связи с этим устранение симптомов аритмии при отсутствии проявлений нежелательных реакций является основным показателем эффективности и безопасности анаприлина. При подборе поддерживающих или профилактических доз препарата для детей старшего возраста и подростков можно руководствоваться следующей рекомендацией: если при физической нагрузке (например, приседания) частота сердечных сокращений не возрастает выше 100...120 ударов в 1 мин, значит, применяемая доза анаприлина создает адекватную концентрацию в крови и такая большая.

**Взаимодействие.** При резистентных к лечению аритмиях анаприлин сочетают с хинидином, новокаиномидом. При излечении анаприлина вместе с ациклическими опозитивными средствами (холиномиметиками — пилокарпии, карбахалин, ацеклидин; холинэстеразные — прозерин, оксазил и др.) или с адренергическими — резерпином, клофелином (клонидин, гемтон) — может развиваться резко выраженная брадикардия. Сочетание анаприлина с холинолитиками группы атропина уменьшает отрицательный хронотропный эффект первого.  $\beta$ -Адреномиметики (адреналин, изадрин, орнпреналин) ослабляют терапевтический эффект анаприлина и других  $\beta$ -адреноблокаторов. Интенсивно обезвреживаясь в печени, анаприлин может уменьшать процесс биотрансформации лидокаина, усиливая его терапевтическое действие и проявление нежелательных реакций. Анаприлин усиливает такие нежелательные эффекты общих анестетиков, как отрицательный инотропный, гипотензивный, бронхоспазмолитический. Он усиливает гипогликемическое действие противодиабетических средств, гипотензивный эффект препаратов, снижающих артериальное давление. Теофиллин может уменьшать биотрансформацию анаприлина в печени, усиливая эффекты последнего. При сочетании  $\beta$ -адренолитиков, в частности анаприлина, с сердечными гликозидами возрастает опасность развития брадикардий, атриовентрикулярной блокады, асистолии. Препараты, способствующие развитию гипокalemии, уменьшают противоаритмическое действие анаприлина. При комбинации анаприлина с трициклическими антидепрессантами (имипрамин) у больных могут наблюдаться бессонница, кошмарные сновидения. У больных с феохромоцитомой анаприлин применяют вместе с  $\alpha$ -адренолитиками. Сочетание анаприлина с аспиринем (гидралазин) способствует ликвидации таких нежелательных реакций на последний, как тахикардия, стенокардитические боли, головная боль. Назначение анаприлина с верапамилом может привести к коллапсу, асистолии.

**Нежелательные эффекты.** Возможно появление тошноты, рвоты, диареи, общей слабости, головокружений, брадикардии, депрессии, аллергических реакций (кожный зуд, сыпь), бронхоспазма, симптомов, подобным таковым при болезни Рейно.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Анаприлин выпускают в таблетках по 0,01 и 0,04 г. В СФРЮ препарат выпускают под названием «Индерал» в ампулах по 1 и 5 мл 0,1% раствора.

Анаприлин назначают внутрь за 15...30 мин до еды 4 раза в день. Суточные дозы препарата у детей широко варьируют от 0,1 до 6 мг/кг в зависимости от характера, остроты развития и тяжести аритмии. Дозы препарата подбираются индивидуально. Терапевтический эффект от правильно выбранной дозы развивается через 20...60 мин, а стойкое подавление аритмии — через 3...6 дней. Курс лечения зависит от его эффективности, стабильности, отсутствия рецидивов; он может продолжаться несколько месяцев и лет. При длительном применении дозу анаприлина постепенно снижают, ориентируясь на пробы с физическими нагрузками (лучше — на концентрации в крови), иногда до  $1/2$ — $1/4$  исходной дозы. Отмену препарата нужно производить постепенно.

Внутривенное введение анаприлина производят очень медленно, опасаясь развития асистолии. Вначале вводят 0,5...1 мг препарата, при неэффективности инъекцию можно повторить через несколько минут (взрослым вводят не более 10 мг анаприлина, повторяя инъекции с интервалом в 2 мин).

**Окспренолол (гразкор).** *Фармакодинамика.* Отличается от анаприлина наличием так называемой внутренней симпатомиметической активности, которая позволяет препарату не только блокировать  $\beta$ -адренорецепторы, но давая воздействовать на них норадренилин и адренилин, но и самому не сильно возбуждать их. В связи с таким свойством окспренолол в меньшей степени, чем анаприлин, вызывает уменьшение силы и частоты сердечных сокращений. Показания, нежелательные реакции и противопоказания к использованию окспренолола такие же, как при применении анаприлина.

*Фармакокинетика.* Биодоступность окспренолола равна 25...60% у разных больных. В плазме крови он на 80% связан с белками. Объем распределения велик (1,5 л/кг), хотя и меньше, чем у анаприлина. Период полувыведения окспренолола равен примерно 2 ч, хотя  $\beta$ -адреноблокирующий эффект длится значительно дольше — 8...12 ч. Терапевтические концентрации окспренолола в крови (0,1...0,4 мг/л) варьируют меньше, чем у анаприлина. Элиминация препарата происходит главным образом за счет биотрансформации в печени, метаболиты выводятся с мочой.

**Взаимодействие с другими препаратами** — см. «Анаприлин».

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Окспренолол выпускают в таблетках по 0,02 г. Дозы его считают эквивалентными дозам анаприлина. В связи с большей длительностью эффекта окспренолол назначают внутрь реже, чем анаприлин, — 3 раза в день.

## ПРЕПАРАТЫ, ТОРМОЗЯЩИЕ РЕПОЛЯРИЗАЦИЮ

**Амиодарон (корларон).** *Фармакодинамика.* Амиодарон можно отнести к  $\beta$ -адренолитикам, но с определенными оговорками: во-первых, он блокирует не только  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторы; во-вторых, он не вызывает полной их блокады; в-третьих, амиодарон блокирует особые рецепторы в сердце, чувствительные к глюкагону. Кроме того, амиодарон оказывает мембраностабилизирующее действие: ограничивает поступление в клетки натрия и (в слабой степени) кальция, тормозит проникновение калия через клеточные мембраны. В связи с указанными свойствами амиодарон увеличивает длительность потенциалов действия клеток и рефрактерный период в дополнительных проводящих путях, атриовентрикулярном узле и в системе Гиса — Пуркине, тормозит активность гетеротропных очагов возбуждения в миокарде. Важно для противоритмического действия препарата и то, что он является средством, улучшающим коронарный кровоток. В основе этого эффекта лежит и расширение коронарных сосудов, и урежение сокращений сердца ( $\alpha$ -адренолитическое и антикальциевое действие). Это, наряду со снижением тонуса периферических сосудов и облегчением работы сердца по изгнанию крови, уменьшает потребность миокарда в кислороде, улучшает метаболизм в сердечной мышце и способствует ликвидации аритмий.

*Фармакокинетика.* Амиодарон медленно и не полностью всасывается после приема внутрь; кроме того, он подвергается по мере всасывания биотрансформации в стенке кишечника и в печени. За 24 ч в системный кровоток поступает около 40% активного препарата. Максимальная концентрация в крови создается через 7 ч после однократного приема амиодарона; ощутимый терапевтический эффект наблюдается через 2...3 сут от начала приема препарата внутрь. Терапевтическая концентрация амиодарона в крови составляет 0,5...1 мг/л. В миокарде для осуществления терапевтического эффекта должно накопиться в 100 раз больше препарата. Для этого, а значит, и для получения максимального лечебного эффекта требуется от 4 до 8 дней. У детей терапевтический эффект начинается и достигает максимума быстрее. Амиодарон является йодсодержащим препаратом, в печени происходит отщепление йода, он выделяется с мочой в виде солей. Сам амиодарон и его метаболиты покидают организм главным образом через желудочно-кишечный тракт. Период полувыведения препарата очень велик: более 30 дней. После отмены амиодарона его эффект продолжается (в зависимости от длительности лечения) несколько дней или недель.

**Показания к применению.** Амиодарон — высокоэффективное средство для лечения и суправентрикулярных, и желудочковых тахикардий. Он особенно эффективен при суправентрикулярных аритмиях у детей, являясь здесь препаратом выбора. Амиодарон назна-

чают при синусовой тахикардии, при суправентрикулярных аритмиях по типу «возвратного возбуждения», в частности при синдроме В—П—У, при трепетании предсердий, предсердной экстрасистолии, при желудочковых тахикардии и экстрасистолии.

Противопоказан амиодарон при синусовой брадикардии, блокадах, коллапсе, бронхиальной астме, гипотиреозидизме.

**Оценка эффективности и безопасности амиодарона.** Осуществляется путем наблюдения за исчезновением проявлений аритмии и возникновением нежелательных реакций на препарат. Регистрируя в динамике ЭКГ, можно выявить следующие изменения: уплотнение и уширение зубца Т (он может стать двугорбым), появление или увеличение амплитуды волны U, значительное увеличение длительности интервала S—T и небольшое возрастание продолжительности комплекса QRS. Эти изменения ЭКГ, возможно отражающие насыщение миокарда амиодароном, не требуют какой-либо коррекции тактики назначения препарата.

**Взаимодействие.** Назначение амиодарона вместе с хинидином усиливает терапевтический эффект препаратов при суправентрикулярных тахикардиях, хотя и повышает вероятность чрезмерного нарушения проводимости. Совместный прием амиодарона с  $\beta$ -адренолитиками и блокаторами кальциевых каналов опасен развитием брадикардии. Амиодарон увеличивает уровень сердечных гликозидов в плазме крови (уменьшение элиминации и изменение распределения).

**Нежелательные эффекты.** Амиодарон может вызывать гипотонию, брадикардию у больных со слабостью синусового узла, усиление блокады при нарушениях атриовентрикулярной проводимости. При приеме препарата внутрь возможны тошнота и ощущение тяжести в подложечной области. Как и другие йодсодержащие препараты, амиодарон может (у 5% больных) как усиливать, так и тормозить синтез тироксина и 3-йодтиронина. Откладываясь в виде микрокристаллов в тканях, амиодарон обнаруживается во всех органах. При длительном применении он определяется в роговице в виде желто-коричневых гранул (у некоторых больных уже через несколько недель от начала приема). Отложения амиодарона в роговице не влияют на зрение, за исключением появления у ряда больных радужного нимба по периферии зрительного поля, чаще вечером и ночью. Очень редко снижается острота зрения, требующая уменьшения доз или отмены препарата. Отложения амиодарона в коже у 25% больных вызывают явления фотодерматита и необходимость защиты от солнечного света. Меньше чем у 5% больных, получающих амиодарон, возникает серо-голубое окрашивание кожи. При назначении высоких доз препарата могут наблюдаться неврологические нежелательные реакции: парестезии, тремор, атаксия, головная боль. Описаны редкие случаи поражения печени (гепатоцеллюлярный некроз) и опасные

для жизни поражения легких (пневмоинфекционные инфильтраты и фиброз). У детей нежелательные реакции на амиодарон возникают реже, чем у взрослых.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Амиодарон выпускают в таблетках по 0,2 г и в ампулах по 3 мл 5% раствора. Для купирования аритмий в неотложных ситуациях амиодарон вводят детям в дозе 5 мг/кг внутривенно медленно (1...3 мин) в 5% растворе глюкозы, затем переходят на поддерживающую капельную инфузию амиодарона в той же дозе, разведенной в 100...250 мл 5% раствора глюкозы и инфузируемой в течение 30 мин — 2 ч.

## СРЕДСТВА, ИСПОЛЗУЕМЫЕ ПРИ БРАДИАРИТМИЯХ

Существует много разнообразных причин возникновения брадиаритмий у детей, требующих распознавания их и этиотропного лечения. Среди таких причин — воспалительные изменения миокарда, нарушения обмена и электролитного баланса (например, гиперкальемия или гипокальциемия), повышение или снижение активности соответственно парасимпатической или симпатической нервной системы, интоксикации сердечными гликозидами, проаритмическими средствами, микробными токсинами, нарушения гемодинамики<sup>1</sup> и др.

Применение этиотропного лечения не исключает назначения больному патогенетической терапии для ликвидации причин, вызвавших брадиаритмию. К таким средствам патогенетической терапии брадиаритмий относятся м-холинотитик атропин, адреномиметики, глюкагон (см. гл. 9).

**м-Холинотитики. Фармакодинамика.** Препараты этой группы, родоначальником которой является атропин, блокируя м-ацетилхолинорецепторы в синусном, атриовентрикулярном узлах, в других элементах проводящей системы и в рабочем миокарде, уменьшают влияние блуждающего нерва на сердце и снижают выраженность брадиаритмий не только тогда, когда они связаны с повышением тонуса блуждающего нерва, но и в других случаях.

Необходимо подчеркнуть, что введение атропина в дозах, ниже средних терапевтических, может привести к усугублению или возникновению брадикардии. Это происходит в связи с тем, что блокирование небольшими дозами атропина м-холинорецепторов миокарда и проводящей системы выражено слабее, чем его стимулирующее действие на центр блуждающего нерва и его способность усиливать освобождение ацетилхолина из пресинаптических окончаний за счет блокирования м-холинорецепторов на мембране этих окончаний. В результате усиливается поток импуль-

<sup>1</sup> Использование сердечных гликозидов при некоторых формах брадиаритмий, связанных с нарушениями гемодинамики, см. выше.

сов из центра блуждающего нерва к сердцу, увеличиваются выход ацетилхолина из пресинаптических окончаний и действие его на м-холинорецепторы, слабо «прикрытые» атропином. Поэтому для ликвидации брадикармий используют средние — высокие дозы атропина.

Наиболее эффективно атропин увеличивает частоту сердечных сокращений у детей старше 3 лет, у которых влияние блуждающего нерва выражено уже так же, как у взрослых, хотя и у детей первых 3 лет жизни атропин вызывает учащение сокращений сердца.

Атропин блокирует м-холинорецепторы и в мышце предсердий, однако это имеет клиническое значение лишь при трепетании или фибрилляции предсердий. Из-за значительно меньшего регулирующего влияния блуждающего нерва на желудочки сердца, чем на другие его отделы, м-холинолитики в терапевтических дозах не изменяют функции желудочков. В токсических концентрациях атропин может приводить к развитию блокады внутрижелудочковой проводимости.

**Фармакокинетика.** Наиболее изучена фармакокинетика атропина, который и применяется чаще других м-холинолитиков при брадикармиях. Атропин, как и другие препараты, имеющие в своей структуре третичный (незамещенный) азот, хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, легко проникает через различные гистогематические барьеры в органы и ткани. В крови атропин на 50% связан с белками, его объем распределения составляет около 3 л/кг. После внутривенного введения концентрация атропина в плазме крови уменьшается в 2 этапа. Первый этап — быстрый — характеризуется периодом полувыведения, равным 3 ч. За это время с мочой выводится около 80% введенной дозы атропина. Остальная ее часть выводится с мочой с периодом полувыведения 13...36 ч. Около 1/3 дозы экскретируется в неизменном виде.

**Критерии оценки эффективности и безопасности.** При использовании атропина критериями достижения индивидуальной терапевтической дозы могут служить ощущение сухости слизистой оболочки рта у больного и объективные свидетельства этого.

**Взаимодействие.** Ацетилхолинорегулирующие средства — м-холинорецепторы (карбахолин, ацеклидин, пилокарпин) и холинэстеразные средства (физостигмин, прозерин, галантамин, оксазил) являются антагонистами атропина. Необходимо подчеркнуть, что атропин обладает высоким средством к м-холинорецепторам, и при использовании его в больших дозах уменьшить или ликвидировать эффекты атропина с помощью холинорегулирующих средств нелегко. Атропин уменьшает отрицательный хронотропный и инотропный эффекты β-адреноблокаторов. Антигистаминные средства, трициклические антидепрессанты и другие лекарственные средства, обладающие м-холинолитической активностью, усиливают эффекты атропина. Используя в качестве премедикационного средства, атропин устраи-

вает многие нежелательные эффекты средств для наркоза.

**Нежелательные реакции** при назначении атропина связаны в основном с его м-холинолитическим действием: сухость слизистых оболочек (нарушение глотания, охриплость голоса), атония кишечника, запоры, снижение тонуса мочевого пузыря, задержка мочи, повышение внутриглазного давления. Под влиянием атропина бронхиальные железы выделяют более густой секрет, который хуже эвакуируется из дыхательных путей, вызывая возникновение или усиление симптомов бронхиальной обструкции. Атропин нарушает теплоотдачу, уменьшая потоотделение, имеющее особое значение в ликвидации гипертермии у маленьких детей.

Особенно чувствительны к атропину дети первых 3 мес жизни. Описаны случаи интоксикации от 0,05 мг атропина (1 капля 0,1% раствора). У детей до 3 лет тяжелая интоксикация может развиться от 10...30 мг.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Атропин выпускают в порошке, ампулах и шприц-тюбиках по 1 мл 0,1% раствора, таблечках по 0,0005 г (0,5 мг). Детям атропин назначают для устранения брадикармий в следующих разовых дозах (на 1 кг массы тела): новорожденные и грудные — 0,018 мг (0,018 мл 0,1% раствора); 1...5 лет — 0,016 мг (0,016 мл); 6...10 лет — 0,014 мг (0,014 мл); 11...14 лет — 0,012 мг (0,012 мл).

**Адреномиметические средства** (см. гл. 9, 14). Даже те краткие сведения о патогенезе брадикармий, которые приведены выше, убедительно показывают большое значение катехоламинов в регуляции автоматизма, проводимости и сократимости миокарда. Прямые (адреналин, изадрин) и непрямы (эфедрин) адреномиметики, стимулируя β<sub>1</sub>-адренорецепторы, находящиеся в синусном и атриовентрикулярном узлах, в стенках предсердий и желудочков, усиливают автоматизм и улучшают проводимость импульсов, ликвидируют различные формы брадикармий. Как уже было сказано в гл. 9, адреномиметики, особенно прямые, приводят к ухудшению метаболизма в миокарде: повышают потребность его в кислороде, уменьшают содержание в ткани сердца АТФ, креатинфосфата, гликогена, калия, способствуют накоплению кальция и развитию гиподиазолии. В связи с этим адреномиметики используют при брадикармиях лишь в крайних случаях и очень осторожно (наиболее опасно развитие желудочковой тахикардии и фибрилляции).

Адреналин гидрохлорид (0,1% раствор) вводят внутримышечно: детям до 1 года — 0,1...0,15 мл; 1...4 лет — 0,2...0,25 мл; 5...7 лет — 0,3...0,4 мл; 8...10 лет — 0,4...0,6 мл; старше 10 лет — 0,6 мл.

Эфедрин гидрохлорид (5% раствор) вводят внутримышечно: до 1 года — 0,2 мл; 1...4 года — 0,5 мл; 5...7 лет — 1 мл; старше 8 лет — 1,5...2 мл.

Применение адреналина (с атропином и кальцием) — см. гл. 9.

## Глава 11. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ СОСУДИСТОГО ТОНУСА И КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ ТКАНЕЙ

Нарушения тонуса сосудов могут заключаться как в его повышении, приводящем к развитию гипертензивного синдрома или к возникновению локальных нарушений кровообращения, так и в снижении сосудистого тонуса, приводящем к гипотензии, к нарушению микроциркуляции, тканевой гипоксии. Естественно, что есть и другие патогенетические механизмы, помимо изменения тонуса сосудов, приводящие к гипер- и гипотензии, к нарушениям кровоснабжения тканей. Эти механизмы, как и тонус сосудов, могут быть мишенями для действия лекарственных средств и будут коротко рассмотрены в дальнейшем.

Фармакологические средства, используемые для коррекции нарушений артериального давления и микроциркуляции, можно условно разделить на следующие группы:

1. Антигипертензивные средства.
2. Антигипотензивные средства.
3. Средства для нормализации локального кровотока.

Последняя группа средств в данной главе рассматриваться не будет, так как в эту группу входят препараты, применяемые для лечения ишемической болезни сердца, хронических нарушений мозгового кровообращения, кровоснабжения конечностей и т. п., что крайне редко встречается в практике педиатра. Некоторые из препаратов этой группы обсуждены в других разделах (нитраты, ганглиоблокаторы,  $\beta$ -адренолитики, антикальциевые препараты и др.).

### АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА

Гипертензии, особенно как проявление гипертонической болезни, чаще встречаются у взрослых, чем у детей, однако и педиатрам приходится лечить гипертензивный синдром при заболеваниях почек, тиреотоксикозе, наконец, при юношеской, часто злокачественно протекающей, гипертонии.

В подавляющем большинстве случаев патогенез гипертензивного синдрома связан с повышением функции симпатического отдела вегетативной нервной системы, с усилением функциональной активности катехоламинергических систем, играющих роль в осуществлении основных механизмов поддержания нормальных параметров гемодинамики. Таких механизмов три: поддержание достаточной величины минутного объема сердца (МОС), поддержание физиологической величины объема циркулирующей крови (ОЦК) и механизм регуляции нормального общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС).

Стимулируя  $\beta_1$ -адренорецепторы сердца,

катехоламинами<sup>1</sup> вызывают возникновение положительных инотропного и хронотропного эффектов, увеличивают МОС. Возбуждение катехоламинами  $\beta_2$ -адренорецепторов юкстагломерулярного аппарата почек приводит к запуску ренин-ангиотензиновой системы, увеличению синтеза альдостерона, задержке натрия и воды в организме, а значит, к увеличению ОЦК (ангиотензин, кроме того, суживает сосуды). Катехоламины-медиаторы и адреналин, стимулируя  $\alpha$ -адренорецепторы сосудов, суживают их, вызывают увеличение ОПСС. Таким образом, возрастание активности симпатической нервной системы приводит к стимуляции всех трех факторов, определяющих величину артериального давления.

Усиление воздействия катехоламинов на адренергические рецепторы исполнительных органов и систем следует рассматривать как конечное звено в цепи явлений, приводящих к гипертензивному синдрому. Кроме патологии почек, к повышению артериального давления приводят стрессовые ситуации, которые, повторяясь, создают условия для перманентного повышения активности центральной нервной системы, ее отделов, регулирующих гемодинамику. Стрессы — это еще и увеличение активности системы гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников, возрастание синтеза и освобождения глюкокортикоидов, повышающих чувствительность сосудистой стенки к катехоламинам. В возникновении гипертензивных состояний большую роль играют и атеросклеротические изменения сосудов. Простагландины, тормозя освобождение катехоламинов из пресинаптических окончаний, уменьшают их воздействие на сосуды и сердце.

Перечисленные механизмы далеко не исчерпывают все причины, ведущие к развитию гипертензии, однако, опираясь на них, можно понять фармакодинамику практически всех антигипертензивных средств.

Существует много классификаций препаратов, способствующих снижению повышенного артериального давления. В основе одной из них лежит деление антигипертензивных средств на группы в зависимости от уровня вмешательства в нервно-гуморальную регуляцию тонуса сосудов и деятельность сердца.

#### *Классификация антигипертензивных средств*

##### I. Седативные, траквилизаторы.

<sup>1</sup> Имеются в виду и катехоламины-медиаторы (передатчики нервных импульсов с окончаний симпатических нервов на исполнительные органы: норадреналин, дофамин) и адреналин — гормон мозгового слоя надпочечников, способный возбуждать все адренорецепторы ( $\alpha$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  и др.).

II. Активаторы тормозных структур центральной нервной системы, снижающие симпатическую импульсацию к сосудам и сердцу (клофелин, метилдофа).

III. Ганглиоблокаторы (бензогексоний, пентамин и др.).

IV. Симпатолитики (резерпин, октадин).

V.  $\alpha$ -Адренолитики (празозин, фентоламин, пирроксан).

VI.  $\beta$ -Адренолитики (анаприлин, окспренолол).

VII. Мочегонные средства.

VIII. Ингибиторы ангиотензин-I конвертирующего фермента (каптоприл).

IX. Миотропные средства.

X. Блокаторы кальциевых каналов.

**Седативные, транквилизирующие средства** (см. гл. 7). Эта группа лекарственных средств снижает возбудимость и функциональную активность нейронов коры головного мозга, подкорковых и гипоталамических структур, участвующих в прессорных реакциях.

### **АКТИВАТОРЫ ТОРМОЗНЫХ СТРУКТУР ЦНС, СНИЖАЮЩИЕ СИМПАТИЧЕСКУЮ ИМПУЛЬСАЦИЮ К СОСУДАМ И СЕРДЦУ СИМПАТОЛИТИКИ**

**Клофелин (гемитон, клонидин, катапресан). Фармакодинамика.** Является  $\alpha$ -адреномиметиком (клофелин — производное имидазолина, как нафтизин и галазолин), легко проникающим через гематоэнцефалический барьер. Способен стимулировать как  $\alpha_1$ -, так и  $\alpha_2$ -адренорецепторы ( $\alpha$ -АР), но действие на вторые преобладает. Антигипертензивный эффект клофелина связан прежде всего с его центральным действием: возбуждая постсинаптические  $\alpha_2$ -АР на мембранах тормозных нейронов продолговатого мозга, а также стволовых и гипоталамических структур, препарат уменьшает поток симпатической импульсации по преагглионарным симпатическим нервам. Предполагается, что в основе снижения симпатической импульсации лежит стимуляция клофелином центров мозга, несущих депрессорную функцию. Существенным в механизме действия клофелина является то, что он повышает чувствительность прессорных центров мозга к угнетающим их рефлекторным влияниям с барорецепторов сосудов (возрастает и их чувствительность к повышению артериального давления), повышает тонус парасимпатических нервов, чем обусловлено, в частности, брадикардическое действие препарата. В антигипертензивном эффекте клофелина может иметь значение его седативное действие. Нельзя полностью игнорировать периферические эффекты препарата: во-первых, при внутривенном введении артериальное давление может изменяться двухфазно, сначала повышаясь, а затем снижаясь, и I фаза изменения артериального давления обусловлена стимуляцией большим количеством клофелина

постсинаптических  $\alpha_1$ -АР и внесинаптических  $\alpha_2$ -АР сосудов, активация которых приводит к повышению сосудистого тонуса; во-вторых, в антигипертензивном действии препарата может иметь значение, хотя и небольшое, его способность уменьшать освобождение норадреналина из пресинаптических окончаний за счет стимуляции  $\alpha_2$ -АР, расположенных на мембранах окончаний симпатических нервов, иннервирующих сосуды.

Изучение изменений гемодинамики, возникающих под влиянием клофелина, показало, что снижение артериального давления происходит главным образом за счет снижения сердечного выброса и частоты сокращения сердца; ОПСС изменяется незначительно, хотя емкостные сосуды расширяются. Об этом говорят, в частности, снижение давления в бассейне дегочной артерии, уменьшение сердечного легочного объема кровен. К развинутой ортостатической коллапс клофелин приводит редко. Он снижает сопротивление сосудов почек, увеличивает почечный кровоток, уменьшает содержание реинна в крови, однако для снижения артериального давления этот эффект особого значения не имеет. Как и большинство других антигипертензивных средств, клофелин способствует запуску компенсаторных гормональных механизмов, постепенно приводящих к задержке натрия и воды в организме, к повышению артериального давления и снижению эффективности клофелина через несколько недель приема препарата. Такое развитие событий обосновывает рациональность комбинирования клофелина с мочегонными средствами. Клофелин оказывает отчетливое анальгетическое действие. Он увеличивает секрецию соматотропного гормона, что используют для оценки функциональной активности соответствующих структур мозга.

**Фармакокинетика.** Препарат хорошо всасывается при назначении внутрь; его биодоступность равна 75%. Кларенс плазмы крови равен 3 мл/(мин·кг), 50...62% этой величины приходится на выведение почками неизмененного клофелина. Период полувыведения препарата равен 8...12 ч, объем распределения составляет 2,1 л/кг. Одна и та же концентрация в крови (1 мкг/л) приводится в качестве терапевтической, снижающей артериальное давление на 15% у здоровых людей и на 20% у больных гипертонической болезнью, и в качестве концентрации, вызывающей седативный эффект и уменьшение секреции слюны.

При внутривенном введении клофелина максимальный эффект регистрируется через 20 мин, а длительность терапевтического действия составляет несколько часов. При назначении препарата внутрь длительность эффекта варьирует у больных от 4 до 24 ч.

**Показания к применению.** Клофелин назначают при гипертензиях любого происхождения; он менее эффективен при повышении артериального давления, вызванных гормональными нарушениями. Препарат назначают больным до II стадии гипертонической болезни, при которой он уже менее активен.

Применяют клофелин и при гипертонических кризах.

**Оценка эффективности и безопасности** клофелина производится путем регулярной регистрации артериального давления в горизонтальном и вертикальном положении больного и симптомов нежелательных реакций на препарат.

**Взаимодействие.** Уже было отмечено, что мочегонные сохраняют эффективность или усиливают антигипертензивное действие клофелина. При быстром внутривенном введении (особенно на фоне изорадреналина) клофелин может вызвать в I фазу своего действия — резкий подъем артериального давления. Клофелин повышает токсичность сердечных гликозидов (дигоксина), уменьшая их экскрецию почками. Лекарственные средства, угнетающие центральную нервную систему, способны усиливать такие нежелательные реакции на клофелин, как сонливость, депрессия, а сочетание клофелина с анаприлином и октадином может привести к развитию сердечной недостаточности. Трициклические антидепрессанты, нейрорептиды фенотиазинового ряда, азафеи, пирозидол, фенамин уменьшают антигипертензивный эффект клофелина.

**Нежелательные эффекты.** В первые дни приема препарата могут иметь место сонливость, чувство усталости, сухость во рту. Иногда больные жалуются на запоры. Гипертензивный эффект, как отмечено выше, может отмечаться в первые минуты слишком быстрого внутривенного введения клофелина. Препарат с осторожностью следует применять у больных с нарушениями мозгового кровообращения, так как он повышает сопротивление сосудов мозга, и при депрессивных состояниях. Клофелин может вызывать угнетение дыхания у детей.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Клофелин выпускают в таблетках по 0,000075 г (0,075 мг) и 0,00015 г (0,15 мг), в ампулах по 1 мл 0,01% раствора для инъекций. Детям препарат назначают в суточной дозе 0,01...0,02 мг/кг, разделенной на 3 приема. Дозу подбирают индивидуально, начиная с минимальной и увеличивая ее каждые 1...2 дня на  $\frac{1}{8}$  —  $\frac{1}{4}$  начальной суточной дозы. У взрослых суточная доза клофелина обычно составляет 0,3...0,4 мг, иногда — 1,2...1,5 мг. Следует помнить, что стойкий эффект развивается на 2...5-й день приема препарата. Его отмену необходимо производить постепенно — в течение 7...10 дней, чтобы избежать возможного развития гипертонического криза из-за внезапного освобождения больших количеств норадреналина, содержание которого в окончаниях симпатических нервов клофелин не снижает.

В экстренных случаях — при гипертензивных кризах и неэффективности приема клофелина внутрь — его вводят внутримышечно, подкожно или внутривенно. Внутримышечно или подкожно препарат вводят (взрослым) по 0,5...1 мл 0,01% раствора. Для внутривенного введения 0,5...1,5 мл 0,01% раствора

клофелина разводят в 10...20 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят (взрослым) медленно — в течение 3...5 мин. Внутривенно капельно детям рекомендуют вводить клофелин со скоростью 0,25...1 мг/(кг·ч).

**Метилдофа (допегит, альдомет).** Фармакодинамика. Поступая в организм, превращается в иервных окончаниях симпатических нервов и в адренергических нейронах центральной нервной системы в метил-дофамин и метил-норадреналин. Выделяясь из окончаний симпатических нервов, иннервирующих сосуды и сердце, ложный медиатор — метил-норадреналин — оказывает на исполнительные органы и системы такое же действие, как норадреналин. В связи с этим антигипертензивное действие метилдофа не имеет периферического компонента; оно является центральным: метил-норадреналин (возможно, и метил-дофамин) стимулирует, как клофелин,  $\alpha_2$ -АР тормозных структур мозга, имеющих отношение к регуляции гемодинамики, и уменьшает поток симпатических импульсов к сосудам и сердцу.

Снижение артериального давления после введения метилдофа происходит главным образом за счет уменьшения ОПСС. У большинства больных МОС изменяется несущественно; иногда наблюдается значительный положительный инотропный эффект, который приводит, несмотря на уменьшение частоты сокращений сердца, к возрастанию МОС. Возможно, усиление сердечных сокращений связано с трофическим воздействием метилдофа на миокард, с увеличением метаболических процессов. Метилдофа не нарушает осуществления сердечно-сосудистых рефлексов, редко вызывает возникновение ортостатического коллапса. Препарат снижает сопротивление почечных сосудов, увеличивает почечный кровоток, может увеличиться диурез. Содержание ренина в плазме крови, как правило, снижается, но может и не изменяться. Рениновый механизм вряд ли играет существенную роль в антигипертензивном действии метилдофа.

**Фармакокинетика.** Биосвоеимость метилдофа, принятого внутрь, составляет около 25%. Биотрансформация до поступления препарата в системный кровоток начинается уже в слизистой желудочно-кишечного тракта образованием ортосульфированных производных.  $\frac{2}{3}$  метилдофа, попавшего в кровь после всасывания и прохождения через печень, выводится почками. Период полувыведения препарата из плазмы крови равен 2 ч, хотя за 24 ч из организма выводится 45...50% введенной дозы (см. ниже). При почечной недостаточности возможна кумуляция метилдофа, так как клиренс его снижается (при нормальной функции почек он равен 3,1 мл/(мин·кг)). Объем распределения препарата составляет 0,37 л/кг. Максимальный эффект метилдофа развивается через 4...6 ч после приема внутрь; примерно таковы же сроки развития эффекта после внутривенного введения препарата. Длится лечебное действие около 24 ч, т. е.

значительно дольше времени пребывания метилдофа в организме; это вполне понятно, если вспомнить, что эффект развивается за счет действия образующихся из метилдофа метил-дофамина и метил-норадреналина.

**Показания к применению.** Препарат эффективен при гипертензиях любого происхождения. Он оказывает терапевтический эффект даже при III стадии гипертонической болезни (у 60...80% больных). Метилдофа недостаточно эффективен при длительной, стойкой гипертензии с низким уровнем ренина в крови, при злокачественной гипертензии, значительных нарушениях функции почек.

**Критерии оценки эффективности и безопасности** — см. «Клофелин».

**Взаимодействие** — см. «Клофелин».

**Нежелательные эффекты.** Возможны угнетение центральной нервной системы, сонливость, исчезающие при продолжении лечения; у некоторых больных развиваются депрессивные состояния. Прием препарата может сопровождаться нарушениями функции желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота), головной болью, повышением температуры, лейкопенией. Описано развитие гемолитической анемии аутоиммунного характера. Осложнения со стороны крови требуют регулярного гематологического обследования. Метилдофа может вызвать изменения функции печени; необходимы периодическое проведение печеночных проб и осторожность при назначении препарата больным, перенесшим гепатит. При остром гепатите и других заболеваниях печени препарат противопоказан. Не рекомендуется использовать его при феохромоцитоме. Наличие почечной недостаточности делает необходимым снижение доз метилдофа и в связи с возможностью кумуляции препарата, и в связи с повышением чувствительности больных к его действию.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Метилдофа выпускают в таблетках по 0,25 г; назначают внутрь в суточной дозе 10...50 мг/кг, деля ее на 4 приема. Отмену метилдофа, как и клофелина, нужно проводить постепенно.

**Ганглиоблокаторы** (см. гл. 9) назначают при тяжелых формах гипертонической болезни, протекающей с такими осложнениями, как гипертонический криз, острые нарушения мозгового и легочного кровообращения. Указанная патология требует комплексного лечения, одним из элементов которого являются ганглиолитики. Следует подчеркнуть, что эта группа препаратов способна оказывать воздействие на все три механизма регуляции артериального давления, блокируя симпатическую импульсацию к сердцу и сосудам (снижение МОС и ОПСС), вызывая депонирование крови и тем самым уменьшая ОЦК. Такая многонаправленность действия ганглиолитиков делает их очень мощными антигипертензивными средствами.

Ганглиоблокаторы противопоказаны при гипертензии, связанной с феохромоцитомой,

так как медикаментозная «денервация», вызываемая ими, приводит к повышению чувствительности адоренцепторов тканей, а полностью подавить освобождение катехоламинов из опухоли препараты не могут.

## СИМПАТОЛИТИКИ

**Резерпин (рауседил, серпазил).** Фармакодинамика. Резерпин является алкалоидом из индийского растения *Rauwolfia serpentina*; он был одним из первых эффективных средств, широко используемых для лечения гипертонической болезни и других гипертензий. Резерпин нарушает захват и депонирование норадреналина в везикулах пресинаптических окончаний симпатических нервов, взаимодействуя с ферментными механизмами захвата катехоламинов, локализуемыми в мембранах везикул и зависящими от  $Mg^{++}$  и АТФ. Благодаря данному механизму действия в окончаниях симпатических нервов снижается количество норадреналина. Резерпин снижает содержание не только норадреналина, но и дофамина и серотонина в соответствующих нейронах. В хромоаффинных гранулах надпочечников также уменьшается содержание адреналина и норадреналина, но в меньшей степени, чем в пресинаптических окончаниях.

Наибольшее значение в снижении артериального давления после введения резерпина играют его периферические симпатолитические эффекты, однако центральное действие препарата, легко проникающего через гематоэнцефалический барьер и снижающего активность прессорных центров, оказывающего общее депримирующее действие на ЦНС, также нельзя игнорировать. В снижении артериального давления резерпином играет роль уменьшение и ОПСС, и МОС, в основном из-за снижения частоты сердечных сокращений. Последний эффект обусловлен не только уменьшением симпатических влияний на сердце, но и усилением эффектов ацетилхолина, увеличение освобождения которого из окончаний блуждающего нерва вызывает резерпин. Препарат снижает сопротивление почечных сосудов, диурез при этом не изменяется, а синтез ренина может возрасти в связи с уменьшением перфузионного давления в юктагломерулярном аппарате. В то же время освобождение ренина резерпин тормозит.

**Фармакокинетика** резерпина изучена мало. Препарат хорошо всасывается, быстро покидает сосудистое русло, но долго остается связанным в тканях (в частности, со структурами мембран везикул нервных окончаний). Период полувыведения резерпина колеблется в широких пределах — от 46 до 168 ч. Элиминация резерпина осуществляется за счет биотрансформации в печени. После приема препарата устойчивый антигипертензивный эффект развивается через 5...7 дней.

**Применяют** резерпин при всех формах гипертонической болезни (до III стадии) и симптоматических гипертензиях. Он особенно

эффективны у детей, подростков и молодых людей с гиперкинетическим типом гипертезии, в патогенезе которых наиболее существенную роль играет увеличение МОС.

Резерпин противопоказан при гиперацидном гастрите, язвенной болезни, бронхиальной астме, при брадикардической форме гипертонической болезни. Препарат абсолютно противопоказан новорожденным и грудным детям; его с осторожностью должны использовать беременные и кормящие грудью женщины.

*Критерии оценки эффективности и безопасности* — см. «Клофелин».

*Взаимодействие.* Для усиления антигипертензивного действия резерпина наиболее часто комбинируют с мочегонными средствами (диуретиками) и сосудорасширяющими миотропного действия (апрессин). Широко используется для лечения гипертонической болезни препарат адельфан-эзидрекс, состоящий из резерпина, апрессина (гидралазина) и (дихлотиазида (гипотиазида). Адельфан-эзидрекс-К отличается от предыдущего содержанием калия в своем составе.

Резерпин усиливает аритмогенное действие гликозидов наперстянки, гипотензивный эффект и брадикардию, вызываемые анаприлином, солифеном и депрессии после приема метилдофа, чувствительность к общим анестетикам (тиопентал, эфир, фторотан) и миорелаксантам. Введение норадреналина на фоне резерпина усиливает эффекты первого. Резерпин ослабляет аналгетическое действие морфина и лечебный эффект противосудорожных средств. Сочетание резерпина с трициклическими антидепрессантами может привести к резкому подъему артериального давления, иногда к коме или психомоторному возбуждению.

*Нежелательные эффекты.* Прием резерпина может сопровождаться угнетением центральной нервной системы, слабостью, даже развитием депрессивных состояний. У некоторых детей, наоборот, наблюдаются повышение возбудимости, раздражительность. Резерпин может вызывать нарушения функции желудочно-кишечного тракта: усиление перистальтики, диарею, спазмы (из-за усиления освобождения ацетилхолина из окончаний блуждающего нерва), гиперацидные состояния, обострения гастрита и язвенной болезни (увеличение освобождения гистамина резерпином). Усилением эффектов гистамина объясняется вызываемое резерпином у некоторых больных избухание слизистой оболочки носа и затруднение носового дыхания. Нарушение депонирования дофамина в нейронах ЦНС приводит к развитию симптомов паркинсонизма. Уменьшение количества катехоламинов в бронхах способствует развитию бронхоспазма у больных бронхиальной астмой.

*Формы выпуска, дозы и режим введения.* Резерпин выпускают в порошке и таблетках по 0,00025 и 0,0001 г. Суточная доза для детей равна 0,005...0,02 мг/кг, при почечной гипертезии — 0,015...0,07 мг/кг. Обычно детям

6...12 лет назначают по 0,0001 г 2—3 раза в сутки после еды, детям старше 12 лет — по 0,0001 г 3—4 раза в сутки. После получения стабильного терапевтического эффекта суточную дозу резерпина можно постепенно снизить, следя за сохранением антигипертензивного действия препарата. Лечение проводят длительно: постоянно или курсами по 2...3 мес 3—4 раза в год.

*Октадин (изобарин, гуаетидин). Фармакодинамика.* Октадин — симпатолитик. Он тормозит освобождение норадреналина из окончаний симпатических нервов в ответ на поступление нервного импульса и активный транспорт медиатора из синаптической щели через мембрану пресинаптического окончания в цитоплазму последнего. Октадин транспортируется из внеклеточной жидкости в пресинаптические окончания симпатических нервов вместо норадреналина, поступает вместо него в везикулы, вытесняя из них норадреналин. Из-за этого количество медиатора в окончаниях симпатических нервов снижается. Блокирование выделения норадреналина в ответ на нервный импульс и его обратного транспорта в окончание происходит благодаря своеобразному мембраностабилизирующему («местно-анестезирующему») действию октадина, в результате которого тормозятся развитие деполаризации мембраны окончания и активность ее транспортных ферментных механизмов.

Так как для осуществления эффектов октадина необходимы механизмы транспорта вещества в нейрон, препараты, которые блокируют обратный транспорт катехоламинов в симпатические окончания (например, трициклические антидепрессанты), уменьшают действие октадина.

В центральную нервную систему октадин не проникает, его антигипертензивное действие имеет периферическое происхождение.

Вызывая «фармакологическую десимпатизацию», октадин значительно повышает чувствительность адренорецепторов к экogenous катехоламинам и их действие. Это обусловлено также и тем, что они дольше остаются в синапсе, так как транспорт в окончания симпатических нервов заблокирован октадином.

В начале терапии октадином его гипотензивное действие обусловлено главным образом снижением сердечного выброса из-за уменьшения частоты сокращений сердца и снижения тонуса емкостных сосудов (уменьшение притока крови к сердцу). Существенных изменений ОПСС в этот период не наблюдается. При длительном приеме октадина на первый план выступает снижение ОПСС, а МОС может даже возвратиться к исходному. Кровоток в сосудах брюшной полости и почек снижается, а в сердце, мышцах и мозге — возрастает. Снижение почечного кровотока частично объясняет наблюдаемую при лечении октадином значительную задержку натрия и воды в организме больных.

При внутривенном введении октадина могут наблюдаться 2 фазы его действия. I фаза

начинается сразу после введения и длится около 20 мин, она заключается в увеличении ОПСС и МОС, в результате чего возрастает артериальное давление. Развитие I фазы действия октадина связано с вытеснением им норадреналина из везикул пресинаптических окончаний и усилением его действия на адренорецепторы. Медленное введение октадина может ограничить выраженность I фазы его действия. II фаза начинается через 30...60 мин после инъекции и продолжается 2...3 сут. Она заключается в существенном снижении артериального давления благодаря проявлению симпатолитического действия октадина (см. выше).

**Фармакокинетика.** Всасывание октадина в желудочно-кишечном тракте крайне варьирует у различных индивидуумов — от 3 до 50% принятой дозы. У одного и того же человека всасывание достаточно стабильно. Около 50% поступившей в организм дозы октадина выводится почками в неизменном виде, что требует снижения доз при почечной недостаточности. С мочой выводятся и два метаболита октадина, биотрансформация которого, осуществляющаяся в печени, идет активнее при приеме препарата внутрь, чем при внутривенном введении. Октадин долго остается в окончаниях симпатических нервов, в связи с этим период его полувыведения из организма составляет 120...240 ч. Максимальный антигипертензивный эффект развивается через 4 ч после приема препарата внутрь, стойкое терапевтическое действие возникает через 4...7 дней приема октадина.

**Показания к применению.** Октадин используют при гипертензиях любой этиологии. Особенно важна его эффективность при рено-васкулярной гипертензии, а также при IБ и III стадиях гипертонической болезни.

Октадин противопоказан при острых нарушениях мозгового кровообращения, выраженной недостаточности функций почек, при феохромоцитоме.

**Критерии оценки эффективности и безопасности** — см. «Клофелин».

**Взаимодействие.** Нестероидные противовоспалительные средства уменьшают антигипертензивное действие октадина и других антигипертензивных средств, так как тормозят синтез простагландинов, оказывающих сосудорасширяющее действие. Введение норадреналина и других симпатомиметиков на фоне октадина (как и резерпина) приводит к усилению эффектов катехоламинов, остающихся дольше в области синапсов из-за уменьшения или прекращения их транспорта в окончания симпатических нервов. Эфедрин, фенилин, имизин и другие препараты, тормозящие транспорт катехоламинов в пресинаптические окончания, снижают гипотензивное действие октадина. Препарат комбинируют с другими антигипертензивными средствами, особенно с диуретиками.

**Нежелательные эффекты.** Вызывая расширение емкостных сосудов, октадин снижает артериальное давление у больных, находя-

щихся в вертикальном положении, в большей степени, чем у них же в положении лежа, и поэтому способствует развитию ортостатической гипотонии. При приеме октадина возможно возникновение брадикардии, усиления перистальтики кишечника, диареи, головокружения, слабости, адинамии, тошноты и рвоты, набухания слизистой оболочки носа, задержки жидкости.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Октадин выпускают в порошке и таблетках по 0,025 г. Суточная доза крайне вариабельна (от 0,2 до 3 мг/кг) и подбирается в стационаре индивидуально. Небольшие дозы можно назначать в I прием (утром), большие суточные дозы лучше делить на 2—3 приема.

## α-АДРЕНОЛИТИКИ

**Празозин, фентоламин** — см. гл. 9. **Пирроксан** — отечественный α-адренолитик центрального действия, снижающий возбудимость структур мозга, регулирующих тонус симпатико-адренальной системы. Пирроксан применяют при различных заболеваниях, связанных с повышением возбудимости дисцифальных структур и сопровождающихся гиперсимпатикотонией.

Для купирования гипертонических кризов пирроксан вводят детям внутримышечно по 1...2 мл 1% раствора 1...2 раза в день. Внутрь для лечения гипертензий пирроксан назначают 2...3 раза в день детям от 6 мес до 1 года — 3...4 мг; 1...2 лет — 7...10 мг; 3...4 лет — 10 мг; 5...7 лет — 15 мг; 8...14 лет — 15...20 мг.

**β-Адренолитики** — см. гл. 10.

**Мочегонные средства** — см. гл. 9.

## ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИН-И КОНВЕРТИРУЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Роль ренина, ангиотензина и альдостерона в возникновении гипертонической болезни достоверно не установлена. Известно, однако, что примерно у 20% больных гипертонической болезнью уровень ренина в крови существенно повышен, а у 20% — значительно снижен по сравнению с нормой. Установлено также, что у больных с повышенным содержанием ренина хороший терапевтический эффект наблюдается при назначении β-адреноблокаторов, снижающих активность ренина в плазме крови, и антагонистов ангиотензина.

Освобождение ренина из коркового слоя почек стимулируется снижением почечного артериального давления, уменьшением почечного кровотока, увеличением притока симпатической импульсации к почкам, увеличением концентрации натрия в дистальных канальцах. Ренин воздействует на α<sub>2</sub>-глобулин — ангиотензиноген, отщепляя от него неактивный декапептид ангиотензин-I, который под влиянием особого конвертирующего фермента — пептидилдипептидазы (пептидазы, кининазы

II) — превращается, главным образом в легких, в активный октапептид — ангиотензин-II. Из последнего образуется в надпочечниках ангиотензин-III.

Ангиотензин-II оказывает сосудосуживающее и задерживающее натрий действие; кроме того, ангиотензины-II и III стимулируют освобождение альдостерона.

Следует отметить, что ангиотензин-I конвертирующий фермент — пептидилдицептидаза, или кининаза II, кроме превращения ангиотензина-I в ангиотензин-II, вызывает инактивацию брадикинина, который сам вызывает расширение сосудов и снижение артериального давления и повышает синтез простагландинов, вызывающих вазодилатацию.

**Каптоприл. Фармакодинамика.** Препарат является ингибитором ангиотензин-I конвертирующего фермента. Снижение активности этого фермента приводит, во-первых, к уменьшению образования ангиотензина-II, суживающего сосуды и усиливающего освобождение альдостерона, а, во-вторых, к уменьшению инактивации брадикинина, расширяющего сосуды самостоятельно и через простагландины. Описанный механизм объясняет антигипертензивное действие каптоприла.

Каптоприл снижает артериальное давление главным образом за счет уменьшения ОПСС. Сердечный выброс и частота сокращений сердца изменяются незначительно. В отличие от вазодилаторов миотропного действия, каптоприл не вызывает усиления симпатических рефлекторных влияний и может быть использован у больных с ишемической болезнью сердца.

Хотя каптоприл наиболее эффективен у больных с высокой активностью ренина в плазме крови, четкая корреляция между уровнем ренина в крови и гипотензивной активностью препарата отсутствует. В связи с этим для назначения каптоприла не требуется определения активности ренина.

**Фармакокинетика.** Каптоприл быстро всасывается, его биодоступность при приеме натощак составляет 70...75%; она снижается до 30...40%, если препарат принимают с пищей. Каптоприл обнаруживается во всех тканях и органах, за исключением центральной нервной системы. Биотрансформируется каптоприл до дисульфидных конъюгатов с сульфгидрилодерживающими молекулами. Менее половины принятой внутрь дозы выводится с мочой в неизмененном виде. Период полувыведения каптоприла точно не установлен, он длится менее 2 ч. Большая часть принятой дозы препарата выводится за 6 ч. Гипотензивный эффект каптоприла начинается через 15 мин после приема, достигает максимума через 2...4 ч.

**Показания к применению.** Каптоприл применяют у больных, резистентных к традиционным антигипертензивным средствам или не переносящих их. Кроме резистентных к терапии случаев гипертоний, каптоприл назначают при реноваскулярных гипертониях, при сердечной недостаточности в качестве вазодила-

татора (см. гл. 9), при легочной гипертонии и для диагностики почечных форм гипертензивных состояний.

**Нежелательные эффекты** после приема каптоприла редки, но бывают достаточно серьезны: нейтропения (обычно возникает в первый месяц лечения), протеннурия (иммунная гломерулопатия), которые исчезают, хотя и не у всех больных, после прекращения приема препарата. В первые месяцы лечения анализы крови и мочи рекомендуются делать каждые 2 нед. Наблюдаются также отеки кожи и слизистых, сыпь на коже, нарушение вкуса, лихорадка.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Выпускают в таблетках по 25 и 50 мг. Назначают каптоприл 2—3 раза в день за 1...2 ч до еды. Дозу препарата можно увеличивать каждые 1...2 нед до достижения стабильного снижения артериального давления или достижения максимальной (для взрослых) суточной дозы 450 мг. У детей средняя суточная доза каптоприла составляет 5...10 мг/кг. Ее назначают в 2 приема. При почечной недостаточности дозу каптоприла снижают.

## МИОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

К этой группе препаратов относятся антигипертензивные средства, воздействующие прямо на гладкие мышцы сосудистой стенки. **Апрессин и натрия нитропруссид** — см. гл. 9.

**Папаверин** — один из алкалоидов опия, снижает количество нонизированного, активного кальция в клетках гладких мышц сосудистой стенки. Механизм этого действия связан с метаболизмом циклических нуклеотидов, однако он не изучен до конца и отличается от механизма действия фармакологических веществ — блокаторов кальциевых каналов. Участие циклических нуклеотидов в опосредовании эффектов папаверина, по-видимому, объясняет его способность увеличивать силу сердечных сокращений. Кроме того, папаверин снижает возбудимость сердечной мышцы и замедляет внутрисердечную проводимость.

Папаверин применяют при гипертониях, в частности при гипертонической болезни, гипертонических кризах, при спазмах периферических сосудов и сосудов головного мозга, при стенокардии, при спазмах гладкой мускулатуры органов брюшной полости.

Папаверин медленно всасывается при приеме внутрь. Максимальная концентрация препарата создается в крови через 2 ч после приема. Биодоступность его равна 85...90%. Папаверин биотрансформируется в печени, выявлено 6 его метаболитов. За 48 ч из организма выводятся 80% введенной дозы препарата преимущественно в виде метаболитов; в неизмененном виде экскретируется всего 0,8% папаверина. Период его полувыведения из крови равен 6,6 ч.

При повторном приеме папаверина могут возникать запоры, иногда сонливость. Препарат противопоказан при нарушениях атрио-

вентрикулярной проводимости. Очень осторожно, медленно, нужно вводить папаверин внутривенно, так как есть опасность развития атриовентрикулярного блока, желудочковых экстрасистол и фибрилляции желудочков.

Выпускают папаверин в таблетках по 0,04 г, в ампулах по 2 мл 2% раствора. Назначают препарат детям внутрь по 0,02...0,04 г 3—4 раза в день в течение 2...4 нед. Папаверин часто комбинируют с дибазолом, оказывающим подобное папаверину действие на сосуды. При гипертонических кризах внутривенно вводят 0,5...1,5 мл 2% раствора папаверина (или дибазола).

**Блокаторы кальциевых каналов** — см. гл. 10.

## АНТИГИПОТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА

Лекарственные средства, повышающие сниженное артериальное давление, представляют собой обширную группу средств, которые способны увеличивать МОС, ОПСС и ОЦК. Сюда относятся описанные в гл. 9 сердечные гликозиды, глосагон, дофамин и добутамин,  $\beta$ -адреномиметики, обсуждаемые в гл. 17 плазмозаменители и вещества, нормализующие кислотно-основное состояние и тем самым восстанавливающие чувствительность сосудов к сосудосуживающим веществам.

Эффект	Норадреналин	Адреналин
Артериальное давление:		
систолическое	3+	3+
среднее	2+	+
диастолическое	2+	+
среднее легочное	2+	2+
Кардиальный:		
частота сердечных сокращений	— (+ после атропина)	+
ударный объем	2+	2+
минутный объем	2+	2+
аритмии	2+	2+
коронарный кровоток	2+	2+
Периферическое кровообращение:		
ОПСС	2+	—
мозговое	—	+
в скелетных мышцах	—	3+
в коже	2—	2—
почечное	—	—
селезеночное	+	3+

В данном разделе будет описана клиническая фармакология лекарственных средств, повышающих тонус сосудов, суживающих их, а также будет рассмотрено сосудосуживающее действие кортикостероидов, другие фармакологические эффекты которых освещены в гл. 8, 14 и др.

**Глюкокортикостероиды** сенсibiliзируют  $\alpha$ -адренорецепторы мышечного слоя сосудистой стенки к эндогенным катехоламинам (норадреналин, адреналин) и к их синтетическим аналогам. Кроме того, обнаружено, что глюкокортикостероиды способствуют лучшему проникновению катехоламинов к  $\alpha$ -адренорецепторам и тормозят их инактивацию, в том числе экстраклеточный захват, продлевая и усиливая эффект.

При экстренной терапии таких тяжелых состояний, как шок, коллапс, отек легких, инфекционный токсикоз, применяют дозы глюкокортикостероидов, преднизациновых для внутривенного введения, эквивалентные 3...10 мг/(кг·сут) преднизолона. Препараты вводят без учета суточного ритма секреции эндогенных гормонов коры надпочечников. В редких случаях, например при менингококкемии, допустимо введение в течение 1...2 дней 20...30 мг/(кг·сут) преднизолона или эквивалентных доз других аналогов глюкокортикостероидов.

**Норадреналин. Фармакодинамика.** Норадреналин — главный передатчик нервных импульсов симпатического отдела вегетативной нервной системы. Он депонируется в везикулах пресинаптических окончаний симпатических нервов. В мозговом слое надпочечников норадреналин содержится вместе с адреналином и другими катехоламинами, составляя 10...20%. Механизм действия норадреналина заключается в прямой стимуляции адренорецепторов, что приводит к развитию разнообразных фармакологических эффектов.

Сравним эффекты норадреналина и адреналина, введенных в дозе 0,1...0,4 мкг/(кг·мин) внутривенно капельно (плюс — показатель растет, минус — снижается):

**Фармакокинетика.** Норадреналин плохо всасывается при подкожных инъекциях, кроме того, может вызвать некроз тканей. В связи с этим единственный рациональный путь введения препарата в организм больных — это внутривенное (главным образом — капельное) введение. 4...16% введенной дозы норадреналина выводится с мочой в неизменном виде. Остальное количество препарата инактивируется в крови, печени и других тканях моноаминоксидазой (MAO) или катехолортомелитрансферазой (КОМТ).

**Критерии оценки эффективности и безопасности.** Введение норадреналина необходимо контролировать измерением артериального

давления каждые 10...15 мин. Еще более целесообразным является мониторингирование основных параметров гемодинамики на протяжении всего времени инфузии норадреналина.

**Взаимодействие** — см. «Клофелин, резерпин, окталин, глукоркортикоиды». Лекарственные средства, препятствующие транспорту катехоламинов в пресинаптические окончания (трициклические антидепрессанты, например имизин, производные фенотиазина, например аминазин, непрямые адреномиметики, например эфедрин), резко усиливают эффекты норадреналина (см. также о взаимодействии раздел «Нежелательные эффекты»).

**Нежелательные эффекты** норадреналина могут быть местными и общими. Попадание норадреналина в ткани около сосудов при внутривенных введениях опасно развитием некроза. Возникающие в этих случаях нарушения микроциркуляции можно уменьшить согреванием места инъекции, инфузией горячей фентоламина или местноанестезирующими средствами. Системные нежелательные эффекты возникают либо при передозировке норадреналина, либо у больных с повышенной чувствительностью к нему: отмечаются головная боль, загрудинные боли, резко выраженная гипертензия, фотофобия, тошнота, рвота, снижение почечного кровотока, возможны кровоизлияния в мозг. Наиболее эффективно ликвидируют чрезмерное повышение давления после введения норадреналина  $\alpha$ -адреноблокаторы, натрия нитропруссид, нитраты. Опасно для жизни больного развитие фибрилляций желудочков сердца, которые чаще всего возникают при наличии органических поражений сердца или на фоне иаркоза галогеносодержащими общими анестетиками, а также у детей в состоянии гипоксии и при одновременном с норадреналином назначении препаратов теofilлина и сердечных гликозидов.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Норадреналина гидротартрат выпускают в ампулах по 1 мл 0,2% раствора. Обычно 0,5...1 мл 0,2% раствора норадреналина гидротартрата разводят в 200 мл 5% раствора глюкозы и вводят вначале по 40...60 капель этого раствора за 1 мин, доводя артериальное давление до субнормальных величин, затем скорость инфузии регулируют так, чтобы артериальное давление поддерживалось на достигнутом уровне. Инъекции норадреналина рекомендуются делать в вены конечностей проксимальнее, лучше через длинную пластиковую канюлю, помещенную в центральный конец вены, меняя место инъекции каждые 4...6 ч. Перед и после инфузии норадреналина в вену необходимо ввести 2...3 мл 0,25% раствора ионокаина.

**Мезатон (феиллэфрин)** — синтетический препарат, как и норадреналин, являющийся стимулятором периферических  $\alpha$ -адренорецепторов, но менее сильным. Частично его эффекты могут зависеть от освобождения норадреналина из пресинаптических окончаний.

Мезатон повышает артериальное давление (систолическое и диастолическое) на более

длительный промежуток времени, чем норадреналин (20 мин — после внутривенного и 50 мин — после подкожного введения). Подъем артериального давления сопровождается развитием рефлекторной брадикардии, которую можно блокировать атропином, после чего частота сердечных сокращений несколько возрастает. Сердечный выброс мезатона слабо снижается. Повышение ОПСС происходит за счет сужения большинства сосудов, в том числе и вен, хотя их сопротивление возрастает неслишком. Почечный, селезеночный, кожный кровотоки, а также кровообращение в конечностях снижаются. Коронарный кровоток возрастает после введения мезатона, повышается давление в легочных сосудах. Мезатон, таким образом, похож по своим свойствам на норадреналин, но, в отличие от него, никогда не оказывает положительного хронотропного и инотропного действия. Сердечные аритмии после введения мезатона возникают очень редко. Характерная для действия мезатона рефлекторная брадикардия даже позволяет использовать его с целью прекращения пароксизмальной предсердной тахикардии.

Взаимодействует мезатон с другими лекарственными средствами подобно норадреналину.

Введение мезатона осуществляют так же, как норадреналина, но при этом используют 0,5...1 мл 1% раствора мезатона, который является менее пригодным субстратом для МАО и КОМТ, чем норадреналин, и поэтому имеет большую длительность действия.

**Ангиотензинамид. Фармакодинамика.** Близок по химическому строению к эндогенному ангиотензину-II (см. выше — «Каптоприл») и имеет ту же фармакологическую характеристику. Ангиотензинамид, как и ангиотензин-II, стимулирует специфические ангиотензиновые рецепторы, расположенные на мембране клеток-мишеней гладких мышц сосудов, коры надпочечников, почек, мозга и матки. Точный характер реакций, возникающих в клетках после стимуляции ангиотензиновых рецепторов, не известен. По-видимому, посредниками его эффекта являются калий, циклические нуклеотиды и кальций.

Известно, что ангиотензин-II является очень сильным сосудосуживающим веществом — в эквимоллярных концентрациях он в 40 раз активнее норадреналина. Под влиянием ангиотензина суживаются главным образом артериолы, в сосудосуживающем эффекте играет роль и центральное действие ангиотензина: он возбуждает нейроны расположенной в области продолговатого мозга *area postrema*, доступной действию ангиотензина, находящегося в крови. Центральное действие ангиотензина включает в себя также снижение тонуса блуждающего нерва и ряд из возрастных симпатической импульсации к сосудам и сердцу, что приводит к увеличению сердечного выброса. Кроме прямого действия на сосуды, ангиотензин усиливает освобождение норадреналина из нервных окончаний и препятствует его обратному транспорту в них,

способствует освобождению адреналина и норадреналина из надпочечников. Выявлено прямое кардиостимулирующее действие ангиотензина, однако его влияние на сердце значительно меньше в смысле повышения артериального давления, чем сосудосуживающий эффект.

Особенно выражено суживаются сосуды брюшной полости, кожи и почек, мало изменяется кровообращение в сосудах скелетных мышц и сердца.

Ангиотензин повышает тонус гладкой мускулатуры кишечника, мочевого и желчного пузыря, матки. Он стимулирует биосинтез и секрецию альдостерона и глюкокортикоидов (в меньшей степени).

Воздействуя на почки, альдостерон вызывает сужение почечных сосудов, увеличение реабсорбции натрия в проксимальных отделах нефрона и увеличение секреции ренина. Эти эффекты возникают от очень низких доз ангиотензина (ангиотензинамида) и отражают физиологическое действие ренин-ангиотензиновой системы.

Кроме описанных выше результатов воздействия ангиотензина на центральную нервную систему, следует отметить вызываемое им увеличение потребления воды, возрастание секреции вазопрессина и АКТГ.

**Фармакокинетика.** Ангиотензинамид очень быстро исчезает из сосудистого русла. Период полувыведения его из плазмы крови равен 15...60 с. Инактивируется он в сосудах многочисленными пептидазами. Его метаболиты неактивны. При однократном введении прессорный эффект ангиотензинамида длится всего 2...3 мин.

**Применяют** ангиотензинамид при шоке, особенно изоволемическом, связанным с вазомоторным коллапсом (шок после травмы и

операции, при отравлениях, комах и токсикозах, легочной эмболии). Не рекомендуют использовать ангиотензинамид при гиповолемическом шоке; требуется осторожность при применении его у больных с нарушениями сердечного ритма.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Ангиотензинамид выпускают по 0,001 г в герметически закупоренных флаконах. Для использования препарат вначале растворяют в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. Затем этот раствор переносят в остальное количество растворителя. Окончательный раствор для введения больному готовят из расчета от 1 до 50 мкг в 1 мл (для медленного введения — низкие концентрации); так, например, для приготовления концентрации 1 мкг/мл содержимое 1 флакона растворяют в 1000 мл растворителя, а для концентрации 50 мкг/мл — в 20 мл.

Скорость инфузии и концентрацию раствора подбирают индивидуально таким образом, чтобы поддерживать систолическое давление на уровне 90...100 мм рт. ст. Обычно начинают с введения препарата из расчета 5...20 мкг/мин. При недостаточной эффективности такой инфузии ее скорость увеличивают. После достижения указанных параметров артериального давления скорость введения снижают до 1...3 мкг/мин.

Растворы ангиотензинамида не следует смешивать с кровью или сывороткой крови человека, так как в последних содержатся пептидазы, разрушающие препарат.

Ангиотензинамид можно вводить длительно (в течение нескольких суток), однако необходимо следить за функцией почек и печени. Брадикардия, иногда наблюдаемая при инфузии ангиотензинамида, купируется атропином.

Анемии — результат недостаточности в организме различных гемопоэтических факторов. Различают гипохромные и гиперхромные анемии.

Гипохромные анемии могут быть железодефицитными и следствием недостатка ряда других факторов — витаминов E, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, меди, магния. Так, основной причиной анемии недоношенных — следствие недостатка у них именно витамина E. Гиперхромные анемии являются следствием недостатка в организме витаминов B: фолиевой кислоты (B<sub>9</sub>) и цианокобаламина (B<sub>12</sub>).

Препараты железа назначают при дефиците железа в организме ребенка. Он может быть следствием: недостаточного поступления железа в организм плода (при фето-фетальной и фето-материнской трансфузии) и ребенка; плохого всасывания из кишечника (при синдроме мальабсорбции, воспалительных заболеваниях кишечника, одновременном приеме тетрациклиновых антибиотиков и пр.), при избыточных кровопотерях (из-за глистных инвазий, носовых геморрагий, длительной гематурии и пр.), а также следствием повышенного расходования железа, например в период интенсивного роста, инфекционных заболеваний и пр.

**Фармакодинамика.** Железо является компонентом ряда ферментов как геминовой, так и негеминовой структуры. К геминовым ферментам относят: гемоглобин, миоглобин, цитохромы (в том числе цитохром P-450), пероксидазы, каталазы. Они участвуют либо в транспорте кислорода, либо в удалении перекисей, образующихся в процессе свободнорадикальных реакций. К негеминовым железосодержащим ферментам относят: сукцинатдегидрогеназу, ацетил-КоА-дегидрогеназу, НАДН-дегидрогеназу и пр. Эти ферменты также участвуют в дыхании тканей, образовании в них креатинфосфата, АТФ, необходимых как для функции различных органов и тканей, так и для анаболических процессов.

При недостаточности железа в организме снижается не только содержание гемоглобина в эритроцитах (падает цветовой показатель), но и активность дыхательных ферментов в тканях, в результате нарушается их функция, развивается гипотрофия.

**Фармакокинетика.** Различают препараты железа, назначаемые внутрь, и препараты для инъекций.

Внутри применяют преимущественно препараты двухвалентного железа, так как трехвалентное железо хуже всасывается из кишечника и вызывает сильное раздражение его слизистой оболочки.

Принимаемые внутрь препараты делят на органические и неорганические. К органическим препаратам железа относят: железа лактат, гемостимулин, сироп алоэ с железом, феррокаль, ферроплекс, конферон. К неорганическим препаратам железа относят: железа

закисного сульфат, железа хлорид, железа карбонат.

Усвоение железа из желудочно-кишечного тракта — сложный процесс, начинающийся с подготовки его препаратов к всасыванию. На этом этапе должны образоваться не выпадающие в осадок в щелочной среде кишечника его водорастворимые низкомолекулярные комплексы с аминокислотами, пептидами, гемом, фруктозой, аскорбиновой, шавелевой, янтарной кислотами. Поэтому ребенок должен одновременно получать полноценное питание, содержащее мясные продукты и фрукты. Соляная кислота активирует пepsин и способствует освобождению из белков пищи мелких пептидов и аминокислот, необходимых для всасывания железа.

Ряд пищевых веществ и лекарств, напротив, препятствует всасыванию железа, так как образует с ним выпадающие в осадок комплексы. К таким веществам относятся: препараты кальция, фосфаты, содержащиеся в большом количестве в молоке (особенно в коровьем) и молочных продуктах; фитиновая кислота, содержащаяся в хлебных злаках, зернобобовых растениях; тетрациклины. Поэтому нельзя одновременно с железом давать (запивать) молоко, кашу, приготовленные из пшена, пшенички; пищу, содержащую горох, и пр.

Всасывание железа — активный процесс, происходящий преимущественно в двенадцатиперстной кишке, но при анемиях — и в других отделах тонкой кишки. Прежде всего происходит активный захват воднорастворимых комплексов железа щеточной каемкой клеток слизистой оболочки кишечника. Этот процесс осуществляется только при наличии нормальной структуры этих клеток, которую поддерживает фолиевая кислота. Попавшее внутрь клетки железо освобождается из комплекса и транспортируется через клетку к серозной ее поверхности, после чего попадает в кровь, где в виде трехвалентного иона связывается со специальным белком-сидерофилином (трансферрином), транспортирующим его к гемопоэтическим тканям. Транспорт через клетку может происходить либо путем простой диффузии, по градиенту концентрации, либо при участии специального белка-носителя (его активность поддерживается энергией, поставляемой гемосодержащими дыхательными ферментами, и белками, содержащими медь). Этот белок наиболее интенсивно образуется в клетках слизистой оболочки кишечника у больных с анемией. Он переносит железо через клетку только один раз, следующие порции железа перенесут новые молекулы этого белка. На их синтез нужно 4...6 ч. Поэтому более частые приемы железа не увеличат его транспорт, а следовательно, и захват из кишечника. Возрастет процент неусвоившегося железа, что увеличит опасность возникновения нежелательных эффектов.

Часть железа, попавшего в клетку слизистой оболочки кишечника, взаимодействует с апоферритином, образуя ферритин. Во время слушивания этих клеток железо в виде ферритина попадает в просвет кишечника.

В разных препаратах железа содержится разное его количество, и оно неодинаково усваивается:

Препарат	Содержание, %	Коэффициент усвоения
Железа закисного сульфат	20	12—16
Железа лактат	19	7—9
Сироп алоэ с железом	20	—

Эти данные следует учитывать при назначении препаратов. Так, при назначении ребенку 0,5 г железа закисного сульфата он получит железа лишь 20% от этого количества, т. е. 0,1 г, и из этого количества у него может усвоиться лишь 12...16%, т. е. 0,012...0,016 г.

Для инъекций применяют препараты, содержащие трехвалентное железо в комплексе с органическими компонентами. К ним относятся фербитол, феррум лек. Вводят их внутримышечно, реже — внутривенно. Одновременное назначение препаратов железа внутрь и путем инъекций должно быть полностью исключено!

Введенное парентерально железо быстро попадает в кровь, где связывается с сидерофилином. Чем более анемизирован ребенок, тем больше емкость сидерофилина, транспортирующего железо в органы кроветворения (костный мозг) или депонирования (печень, селезенку). При недостаточности сидерофилина связывание железа с белками крови снижено, тогда возникает опасность увеличения в крови уровня свободного железа, являющегося капиллярным ядом.

Недостаточность сидерофилина может быть генетического происхождения (передается от родителей с рецессивными генами), но чаще — приобретенная, возникающая либо из-за нарушенного его синтеза в печени при ее патологии, либо из-за интенсивного выведения с мочой при протеинурии, являющейся следствием почечной патологии. Поэтому при тяжелой почечной и печеночной патологии инъекции препаратов железа противопоказаны. Их нельзя назначать также при гемохроматозе, гипертонической болезни.

**Показания к применению.** Основным показанием является железодефицитная гипохромная анемия. Препараты железа показаны при железодефицитных состояниях, характеризующихся недостаточным содержанием железа в тканевых ферментах и как следствие — гипотрофиями. У таких детей снижен уровень цитохромов и других гемосодержащих ферментов в слизистой оболочке щек, что используют в качестве показателя параллельно отмечаемой недостаточности названных ферментов в миокарде, скелетных мышцах и дру-

гих тканях. Для ликвидации дефицита железа в тканях нужно длительное назначение его препаратов, иногда 2...3 мес после ликвидации анемии. Только после этого ребенок начнет как следует расти и прибавлять в массе тела.

Препараты железа показаны при непереносимости коровьего молока. У таких детей ежедневно с фекалиями теряется 1...2 мл крови, что соответствует 0,5...1 мг железа.

Препараты железа показаны детям, перенесшим острое (или длительное — хроническое) инфекционное заболевание. В период таких заболеваний железо интенсивно расходуется на нейтрализацию микробных токсинов, фиксируется клетками в очагах воспаления; повышается в фагоцитах активность ферментов, участвующих в переваривании захваченного микроорганизма.

**Критерии эффективности и безопасности.** О развивающемся терапевтическом эффекте судят по ретикулоцитозу, увеличению содержания гемоглобина в крови и цветного показателя. При отсутствии положительных сдвигов в течение 2...3 нед у ребенка, получающего препараты через рот, можно думать либо о нарушенном всасывании железа, либо о несоответственном отношении ребенка к назначению врача. Тогда следует обдумать назначение препарата путем инъекций. Поскольку инъекции сопровождаются большим числом осложнений, то их следует производить только в условиях стационара.

**Нежелательные эффекты.** При приеме препаратов железа внутрь могут возникнуть диспепсические эффекты (тошнота, рвота, понос). Их выраженность тем больше, чем больше останется в кишечнике неусвоенного препарата. Хуже всех усваивается из кишечника восстановленное железо (всего 0,5%), именно от него наиболее часто и наблюдали нарушения функции кишечника. Поэтому его не следует применять у детей. Нередки диспепсические осложнения и от приема гемостимулина, и сиропа алоэ с железом, поэтому их тоже стали реже назначать детям. Активируя свободнорадикальные реакции, препараты железа способны повреждать клеточные мембраны и, в частности, увеличивать гемолиз эритроцитов.

После парентерального введения препаратов железа у некоторых детей со сниженным уровнем сидерофилина в крови возникают нежелательные эффекты из-за увеличения уровня свободного железа в крови. Происходит снижение тонуса мелких артериол и венул, повышается их проницаемость. У ребенка наблюдают покраснение кожи лица, шеи, прилив крови к голове, грудной клетке. Дальнейшее введение препаратов железа таким детям противопоказано.

При передозировке принятого внутрь препарата возникают кровавые рвота и понос. При передозировке любого препарата железа снижается периферическое сопротивление сосудов, возрастает трансфузия жидкости, снижается объем циркулирующей крови. В результате падает артериальное давление, появляется

тахикардия. Нарушение кровотока в кишечнике и других тканях приводит к освобождению из них ферритина — мощного гипотензивного вещества, подавляющего реакцию сосудов на нордреналин и ангиотензин. В итоге возникает шок, гипоксия и ацидоз, которому способствует и угнетающее влияние железа на цикл трикарбоновых кислот. Повышение проницаемости сосудов приводит к проникновению эритроцитов не только в просвет желудка и кишечника, но и в ткани мозга, сердца, легких и др. Результатом может быть летальный исход.

Для оказания помощи ребенку с острой интоксикацией железом необходимо назначить вещества, образующие с ним комплексные соединения, выводимые затем из организма с мочой или с фекалиями.

Наиболее эффективным противоядием является дефероксамин (десферал<sup>1</sup>). Его назначают и внутрь (по 5...10 г), и внутримышечно или внутривенно капельно по 60...80 мг/кг в сутки. При отсутствии дефероксамин можно назначить тетрациклин-кальций внутривенно капельно (по 30...75 мг/кг в сутки, разделив на 2 инфузии, проводимые через 4...8 ч).

**Взаимодействие.** При назначении препаратов железа ребенку следует одновременно применять препараты витаминов Е для предотвращения чрезмерной активации свободнорадикальных реакций, приводящих к гемолизу эритроцитов и к повреждению клеточных мембран в других тканях.

При лечении железодефицитных анемий препараты железа можно сочетать вместе с фолиевой кислотой, улучшающей ее всасывание из кишечника и стимулирующей эритропоэз. Для улучшения синтеза глобиновой части гемоглобина можно одновременно назначать рибофлавин.

При ахилии ребенку следует принимать соляную кислоту, способствующую расщеплению пепсного белков пищи на мелкие пептиды, необходимые для всасывания железа. Для улучшения всасывания железа назначают и аскорбиновую кислоту.

Не следует одновременно назначать тетрациклиновые антибиотики, образующие невсасывающиеся комплексы с железом. Уменьшают всасывание железа левомицетин, препараты кальция.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Лечебная доза элементарного железа, назна-

чаемого детям до 3 лет — 5...8 мг/кг в сутки; после 3 лет — 5 мг/кг в сутки. Лучшие препараты железа назначать до еды, но при переносимости их назначают после еды, через час. Суточную дозу делят на 3 приема. Курс лечения индивидуален.

Все препараты железа должны храниться в защищенном от света месте.

**Железа закисного сульфат** выпускают в порошке, расфасованном в желатиновые капсулы по 0,5 г. В 1 г содержится 200 мг элементарного железа.

**Железа лактат** выпускают в порошке, фасуют в желатиновые капсулы по 0,1...1 г в зависимости от возраста ребенка. В 1 г содержится 190 мг элементарного железа.

**Гемостимулин** — таблетки, содержащие 0,123 г крови сухой пшеницы, 0,246 г железа лактата (т. е. 25 мг элементарного железа), 0,005 г меди сульфата. Назначают по 1 таблетке 2—3 раза в день во время еды.

**Ферроплекс** — драже, содержащие 0,05 г железа сульфата (10 мг элементарного железа), 0,03 г аскорбиновой кислоты. Детям 4...12 лет назначают по 1 драже 3 раза в день.

**Конферон** — капсулы, содержащие 0,25 г железа окисного сульфат (50 мг элементарного железа), 0,035 г диоктилсульфосукцината — поверхностно-активного вещества, способствующего всасыванию железа. Принимают его (не разжевывая) после еды. Детям 3...6 лет назначают по 1 капсуле 2 раза в день, детям 6...12 лет по 1 капсуле 3 раза в день, подросткам — по 1—2 капсулы 3 раза в день.

**Феррокаль** — таблетки, содержащие 0,2 г железа закисного сульфата (т. е. 40 мг элементарного железа), 0,1 г кальция фруктозодифосфата и 0,02 г церебролестина. Назначают по 2—4 таблетки 3 раза в день после еды.

**Сироп алоэ с железом** выпускают по флаконах по 100 г. Состав: 135 г 20% раствора хлорида закисного железа, 15 г кислоты хлористоводородной разведенной, 4 г лимонной кислоты и до 1000 г сока алоэ древовидного. В 1 чайной ложке — 2 мг элементарного железа.

Назначают его по  $\frac{1}{2}$ —1 чайной ложке на прием в  $\frac{1}{4}$  стакана воды 3 раза в день.

**Препараты для инъекций.** Перед их назначением необходимо определить дефицит железа в организме ребенка и общую курсовую дозу.

Курсовая доза железа (мг) =  $P \cdot (78 - 0,35Hb)$ .  
P — масса тела (в кг); Hb — фактическое содержание Hb у ребенка (в г/л).

Вычисленную курсовую дозу железа делят на 7—15 инъекций, назначаемых ежедневно. Превышать вычисленные количества недопустимо.

**Фербитол** выпускают во флаконах по 2 мл, содержащих раствор железо-сорбитолового комплекса. В 1 мл — 50 мг железа.

Однократная доза: 25...50 мг для детей до 2 лет; 50...100 мг детям старше 2 лет. Вводят препарат внутримышечно, ежедневно; на курс — 7—15 инъекций.

<sup>1</sup> Дефероксамин назначают также при гемосидерозе и гемохроматозе для увеличения выведения железа, содержащегося в тканях в виде гемосидерина или ферритина, например у больных с талассемией или анемией Даймонда — Блекфена. Таким больным препарат назначают внутримышечно по 30...40 мг/кг в сутки (на 1—2 введения) в течение 20...30 дней. Одновременно назначение аскорбиновой кислоты увеличивает выведение железа в 10 раз и скорее снижает содержание железа в тканях, улучшая их функцию.

**Феррум лек.** Выпускают: а) в ампулах для внутримышечных инъекций по 2 мл, содержащих 0,1 г трехвалентного железа в комплексе с мальтозой; б) в ампулах для внутривенного введения по 5 мл, содержащих 0,1 г железа сахара. *Препарат для внутримышечного введения нельзя вводить внутривенно!*

Препарат, предназначенный для внутривенного введения, перед употреблением разводят до 10 мл изотоническим раствором натрия хлорида. Приготовленный раствор вводят медленно, не больше 1 мл в минуту.

Для лечения гипохромных анемий, не связанных с дефицитом железа, применяют витамины Е, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub> (см. гл. 3), препараты меди (см. гл. 6), магния (см. гл. 17).

Для лечения гиперхромных анемий применяют фолиевую кислоту и цианкобаламин.

Помимо гипо- и гиперхромных анемий встречаются и другие виды анемий, в частности **гипо- и аластические**. Эти анемии делят на **идиопатические** и **анемии**, связанные с воздействием на организм различных вредных факторов (ионизирующее облучение, бензол и его производные, цитостатики, левомицетин, ряд заболеваний: коллагенозы, туберкулез).

Этиология и патогенез этих анемий различны, но во всех случаях речь идет об укорочении жизни эритроцитов либо из-за нарушения их обмена (глюколиза, активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, НАДН, НАДФ, уровня восстановленного глутатиона), либо из-за изменения типа гемоглобина (например, увеличение количества фетального гемоглобина), либо из-за аутоиммунизации, когда в крови циркулируют антитела по отношению не только к эритроцитам, но и к лейкоцитам, тромбоцитам и даже к клеткам костного мозга. При анемии Фанкони продуцируются дефектные клетки с укороченной жизнью.

Основными препаратами для лечения этого вида анемий пока являются стероидные анаболизанты — структурные аналоги андрогенов (мужских половых гормонов), отличающиеся от них значительно меньшей андрогенностью, но большей анаболической активностью.

**Фармакодинамика.** Подобно андрогенам, эти вещества, образуя комплекс с цитоплазматическими рецепторами, проникают в ядро клеток органов-мишеней, дерепрессируют в них синтез РНК и ДНК. В результате возрастает деление клеток, синтез белков как структурных, так и ферментных. Особенно увеличивается в связи с этим активность дыхательных ферментов, в частности цитохромов. В результате становится больше синтез АТФ, обеспечивающий своей энергией многочисленные биохимические процессы в тканях. Возрастает транспорт аминокислот в клетки органов-мишеней. Азотистый баланс становится положительным. В итоге увеличивается масса тела, рост ребенка, кроветворение, усиливается сократительная деятельность мышц, в том числе миокарда, активируются процессы регенерации тканей.

**Фармакокинетика** стероидных анаболизантов недостаточно изучена.

Применяют их в основном для стимуляции прибавки массы тела и роста ребенка, аппетита, регенерации тканей. Назначают и для лечения гипо- и аластических анемий.

**Нежелательные эффекты.** Наиболее опасным осложнением является андрогенный эффект, возникающий при длительном применении препаратов дольше 1 мес. У девочек — рост волос на лобке, увеличение клитора, грубый голос, метроррагии, нарушения менструального цикла, гинекомастия. У мальчиков-подростков после временного ускорения роста может возникнуть преждевременное закрытие зон роста костей. Могут быть явления центрального холестаза, нарушения функции печени, гипербилирубинемия, задержка натрия, отеки, увеличение образования антител.

Из-за обилия осложненных стероидные анаболизанты назначают все реже, кратковременно, не более 3–4 нед. Однако при лечении гипо- и аластических анемий их приходится давать долго для спасения жизни ребенка.

**Взаимодействие.** Одновременно со стероидными анаболизантами обычно назначают глюкокортикоиды, подавляющие образование антител, стимулирующие костномозговую гемопоэз, снижающие кровоточивость, витамины С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, В<sub>15</sub>, пантотеновую кислоту (см. гл. 3). Не рекомендуется назначать фенобарбитал, дифенин, ускоряющие инактивацию стероидов в печени.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Метандростенолон (дианобол, неробол) выпускают в таблетках по 0,001 г и 0,005 г. Назначают их внутрь 1–2 раза в день, перед едой, в суточной дозе 0,2–0,4 мг/кг.

Ретаболил выпускают в ампулах, содержащих 1 мл 5% раствора (50 мг) в масле. Вводят его внутримышечно в дозе 0,5–1 мг/кг на инъекцию, производимую 1 раз в неделю, в течение 1,5–2 мес. Затем переходят на уменьшенные, поддерживающие дозы, назначаемые в течение 1,5–3 мес.

Из глюкокортикоидов в основном применяют преднизолон (см. главу 8) по 1 мг/кг в сутки, внутрь, не менее 1–1,5 мес. Затем дозу еженедельно снижают до поддерживающих доз, составляющих  $\frac{1}{2}$ – $\frac{1}{3}$  от лечебной. Меньшую дозу назначать нельзя, иначе быстро наступит обострение болезни. Эту дозу назначают 1,5–3 мес.

Помимо лекарственных средств таким больным нередко производят пересадку костного мозга. Эта эффективная процедура может привести к болезни, называемой «реакцией трансплантат против хозяина», которая может закончиться даже летальным исходом. Для профилактики этого осложнения (кроме подбора соответствующего донора) больным перед пересадкой 4 дня вводят циклофосфамид (см. гл. 8) в суточной дозе 50 мг/кг с обязательным обильным питьем (для профилактики цистита). После мисотрансплантации вводят внутривенно метотрексат (см. главу 8) в дозе 10–15 мг/м<sup>2</sup> в сутки на 3-й, 6-й, 11-й дни, а затем 1 раз в неделю, на протяжении 100 дней.

## Глава 13. СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Препараты этой группы применяют при патологии свертывания крови, проявляющейся либо в виде геморрагий, либо в повышении тромбообразования, либо в сочетании того и другого явлений (при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания — синдроме ДВС)

У детей преобладают геморрагические явления и ДВС, которые в основном возникают из-за недостаточности свертывающей и анти-свертывающей систем крови в условиях гипоксии, ацидоза, эндотоксического шока и пр. Наиболее легко геморрагии в названных условиях возникают у новорожденных, особенно у недоношенных детей, у которых еще не созрели механизмы агрегации и адгезии тромбоцитов, повышена проницаемость сосудистой стенки, низка активность факторов свертывающей системы крови, зависящих от витамина К (II, VII, IX и X), и пр. У новорожденных могут быть нарушения свертывания крови из-за наличия в организме веществ, принятых их матерями перед родами. Кровотечения могут быть следствием таких заболеваний, как гемофилия, болезнь Виллебранда, Верльгофа и пр., при которых в организме недостаточно образование конкретных факторов свертывания крови.

При лечении нарушений свертывания крови прежде всего следует устранить их причину, т. е. гипоксию, ацидоз, предотвратить охлаждение, падение артериального давления (усугубляющих нарушения гемодинамики, гипоксию и ацидоз). В процессе лечения используют две основные группы средств: гемостатические и антитромботические. Каждую из указанных групп делят на 3 подгруппы, разнонаправленно влияющие на тромбообразование, активность фибринолитической системы, агрегацию тромбоцитов (табл. 18). Кроме того, в группу гемостатических средств включают вещества, понижающие проницаемость сосудов, а в группу анти-тромботических — вещества, препятствующие агрегации эритроцитов.

### ГЕМОСТАТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ПРЯМЫЕ КОАГУЛЯНТЫ

**Тромбин** — протеолитический фермент, получаемый из плазмы крови доноров. Он отщепляет от фибриногена боковые пептиды, превращая этим его в фибрин-мономер, который затем спонтанно превращается в непрочный полимер. Кроме того, тромбин активирует XIII фактор, превращающий полимер фибрина в стабильный фибринный тромб, активирует агрегацию тромбоцитов. Одновременно он освобождает из эндотелиальных клеток простациклин, препятствующий адгезии тромбоцитов. Элиминация тромбина происхо-

дит под влиянием антитромбина III (активированного гепарином) и путем образования комплекса с тромбомодулином, локализованным на поверхности эндотелия.

Педиатры общего профиля применяют тромбин внутри при желудочных кровотечениях, путем ингаляции при кровотечениях из дыхательных путей и местно при поверхностных геморрагиях.

*Формы выпуска, дозы и режим применения.* Выпускают тромбин в виде порошка по 0,1 г (соответствует 125 ЕА<sup>1</sup>) в ампулах или флаконах емкостью в 10 мл.

Для приема внутрь содержимое ампулы (0,1 г) растворяют либо в изотоническом растворе натрия хлорида, либо в 50 мл 5% раствора аминокислотной кислоты (см. ниже), добавляя к нему 1 мл 0,025% раствора адроксона (см. ниже). Полученный раствор назначают по 1 чайной ложке 3–4 раза в день — новорожденному; детям более старшего возраста — по 1 десертной или столовой ложке тоже 3–4 раза в день.

**Фибриноген** — белок, получаемый из плазмы крови доноров. Под влиянием тромбина он превращается в фибрин, образующий тромбы. Назначают его либо местно, либо внутривенно.

Местно его применяют в виде пленки, наносимой на кровоточащую поверхность. Внутривенно его вводят (капельно или струйно, медленно, через систему с фильтром) при гипо- или афибриногемии.

У детей это состояние может возникнуть при остром токсикозе, сочетающемся с II и III стадиями ДВС-синдрома, когда повышено расходование факторов свертывания крови, в том числе фибриногена, и активируется (в основном в III стадии ДВС-синдрома) фибринолитическая система. В этих ситуациях время свертывания крови по Ли-Уайту — более 15 мин.

*Формы выпуска, дозы и режим применения.* Выпускают фибриноген в стеклянных флаконах, емкостью 250 мл, содержащих по 1 или 2 г сухой пористой массы. К флакону прилагают систему с фильтром для вливания. Перед употреблением фибриноген растворяют (не больше, чем за 1 ч) в 250 или в 500 мл подогретой до 20...25°C воды для инъекций.

Однократная доза фибриногена для детей разного возраста — 0,3...0,5 г. Обычно препарат вводят 1 раз. О необходимости или возможности повторного введения судят на основании лабораторного исследования (определяют уровень фибриногена в сыворотке крови).

<sup>1</sup> ЕА — единица активности — количество препарата, которое при 37°C способно свернуть 1 мл свежей плазмы за 30 с или 1 мл 0,1% раствора очищенного фибриногена за 15 с.

Антигеморроидальные и гемостатические средства

Антикоагулянты	Фибринолитические средства		Средства, препятствующие агрегации тромбоцитов		Коагулянты, вещества, стимулирующие образование фибриновых тромбов		Ингибиторы фибринолиза	Стимуляторы агрегации и адгезии тромбоцитов	Средства, повышающие проницаемость сосудов
	прямые	непрямые	тромбоцитов	эритроцитов	прямые	непрямые			
Гепарин	Неодикумарины	Стрептокиназа	Гепарин Аспетисалициловая кислота Дипиридамол	Пентоксифиллин	Тромбон	Викасол	Кислота аминкапроновая Амбен Контрикал* Пантрипин*	Серотонин Кальций**	Адроксон Этамзилат
	Фенилин				Фибриноген	Фитомнальное			

\* Контрикал и пантрипин см. в гл. 5.

\*\* Кальций — см. в гл. 17.

## НЕПРЯМЫЕ КОАГУЛЯНТЫ

**Витамины К** — объединенное название для группы производных нафтохинона, активирующих процесс образования фибриновых тромбов.

К этой группе относят естественные вещества: витамин К<sub>1</sub>, содержащийся в растениях (шпинат, цветная капуста, плоды шиповника, хвоя, зеленые томаты, корка апельсинов, зеленые листья каштана, крапива), и витамин К<sub>2</sub>, синтезируемый кишечной микрофлорой, преимущественно *B. fragilis*, и некоторыми видами кишечной палочки (но не лактобациллами и не синегнойной палочкой). Кишечная микрофлора у детей, находящихся на грудном вскармливании, продуцирует меньше витамина К, чем микрофлора ребенка, получающего коровье молоко.

Образование витамина К в кишечнике снижает прием антибиотиков.

В молоке женщин витамин К обычно меньше 20 мкг/л и часто даже меньше 5 мкг/л, а суточная потребность грудного ребенка в этом витамине — 15...25 мкг. В качестве лекарства применяют синтетический витамин К<sub>3</sub>; его бисульфитное производное — *викасол* — растворимо в воде.

Подготавливается к выпуску аналог витамина К<sub>1</sub> — фитомениадиол.

**Фармакодинамика.** Витамин К необходим для карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты в различных пептидах: Наибольшее значение имеет карбоксилирование прокоагулянтов — II (протромбина), VII (проконвертина), IX и X факторов свертывания крови, протейина С — ингибитора коагуляции, а также белков, связывающих кальций в плазме крови и т.к. в костях — остеокальцина). Только после карбоксилирования глутаминовой кислоты названные белки начинают функционировать. Необходим витамин К для синтеза АТФ и креатинфосфата в т.к. в активации АТФазы, креатинкиназы, некоторых амиотрансфераз, ферментов поджелудочной железы (амилазы, липазы), кишечника (зитерокиназы, щелочной фосфатазы).

При недостаточности витамина К в крови циркулируют некарбоксилированные, функционально неактивные предшественники прокоагулянтов; некоторые из них, в частности PIVKA-II (protein, induced by vitamin K absence, или antagonist II), являются к тому же антагонистами протромбина.

Карбоксилирование прокоагулянтов происходит в эндоплазматической сети гепатоцитов.

У 20% здоровых новорожденных детей в крови обнаруживают PIVKA-II в небольших концентрациях. Если вскоре после рождения дети получают витамин К, то в их крови названный его антагонист к 3-му и 5-му дню обнаруживают в меньшем проценте случаев (соответственно у 18 и 10% детей), и концентрация его сравнительно невысока. Если же дети не получают после рождения витамина К, то PIVKA-II обнаруживают у возрастающего

количества детей (61 и 53% на 3-й и 5-й дни жизни), при этом его концентрация примерно в 10 раз выше, чем у витаминизированной группы детей. Параллельно тромбоциты у них составляет 30% от возрастной нормы. Назначение им витамина К приводит или к исчезновению PIVKA-II, или к снижению его уровня в плазме крови и к нормализации коагулограммы.

У части детей, особенно недоношенных, дефицит протромбина в крови является следствием не столько гиповитаминоза К, сколько недостаточности белкового обмена и меньшего образования белковой части протромбина. У таких детей назначение витамина К мало или совсем не эффективно.

**Фармакокинетика.** Естественный витамин К ( $K_1$ ) всасывается в тонкой кишке быстро, но при обязательном наличии в ней желчи и жира. Викасол водорастворим, всасывается медленно, и для его всасывания желчь и жир не нужны. Эффект вызывает не сам викасол, а образующиеся из него натуральные витаминны К. Поэтому после его введения эффект возникает позднее, чем от натуральных препаратов витамина. После внутримышечного введения радиоактивного витамина К его обнаруживают в плазме на протяжении 3...4 дней. Прием новорожденным ребенком витамина  $K_1$  (фитоменаднона) внутрь повышает его уровень в крови на 5 дней. Период полувыведения витамина К из организма пока неизвестен. Депо его в организме очень велико. Американская академия педиатрии считает достаточным детям с риском развития дефицита витамина К назначать его внутримышечно 1 раз в месяц. Назначение внутрь 2 мг витамина  $K_1$  вызывает такой же эффект, как и внутримышечное его введение в дозе 1 мг. Через плаценту витамин К проникает плохо.

**Показания к применению.** С профилактической целью витамин К следует назначать всем новорожденным (как доношенным, так и недоношенным, при наличии перинатальной патологии и без нее). Начиная с 1978 г. считали обязательным его введение доношенным новорожденным, если у них нет перинатальной патологии. Это привело к увеличению числа детей с дефицитом витамина К, с гемorragиями, заканчивающимися либо летальным исходом, либо неврологическими осложнениями. Оказалось, что у многих даже нормальных новорожденных имеют место дефицит витамина К, циркулирование в крови функционально неактивных прокоагулянтов и PIVKA-II.

С профилактической целью следует назначать витамин К и кормящим женщинам, так как это увеличивает содержание витамина в их молоке.

С лечебной целью витамин К применяют для ликвидации его дефицита в организме ребенка. Наличие дефицита можно выявить лабораторными методами и клинически.

Лабораторные показатели при дефиците витамина К:

Отклонение	Норма
Удлинение протромбинового времени	Тромбиновое время
Удлинение парциального тромбопластинного времени	Фибриноген
Удлинение тромботеста	Число тромбоцитов
Снижение уровня II, VII, IX и X факторов	Активность V, VIII, XI, XII факторов
Снижение отношения протромбина к неактивному протромбину	
Наличие PIVKA-II	

Клинически различают 3 варианта недостаточности витамина К: ранняя геморрагическая болезнь новорожденных (ГРБН), классическая ГРБН и поздняя ГРБН.

Ранняя ГРБН (связанная с дефицитом витамина К) возникает через 0...24 ч после рождения. Она может быть идиопатической, но часто является следствием приема матерью во время беременности непрямыми антикоагулянтов (типа дикумарина), противотуберкулезных средств (рифампицина вместе с изониазидом), противосудорожных средств (фенобарбитала, дифенина, особенно при их сочетании). Последние стимулируют обезвреживающую функцию печени, ускоряя метаболизм как эндогенных (поэтому фенотербалл применяют для лечения и профилактики гипербилирубинемий у новорожденных), так и экзогенных веществ, в том числе и витамина К.

У детей таких же женщины недостаточность витамина К и факторов свертывающей системы крови может проявиться в виде обычных «снйков», кровотечений из пуповины, а также в виде распространенных фатальных внутримозговых, внутриторакальных, интраабдоминальных и желудочно-кишечных геморрагий.

Для профилактики ранней формы ГРБН рекомендуют беременным женщинам, страдающим туберкулезом или зппелеской и получающим названные выше препараты, в последние 2 мес беременности принимать внутрь по 10 мг, либо последние 2 нед беременности — по 20 мг витамина К в день. Этим женщинам нельзя принимать салцилаты и другие препараты, тормозящие свертывание крови). Если есть опасность травмирования ребенка в родах, то лучше произвести кесарево сечение. Самому ребенку, рожденному такой женщиной, следует немедленно внутривенно ввести витамин К и одновременно свежемороженую плазму крови (10...20 мл/кг), содержащую готовые факторы свертывания крови.

Классическая форма ГРБН обычно развивается на 2...5-й день после рождения и проявляется в виде генерализованных экхимозов, желудочно-кишечных, носовых кровотечений. Если своевременно не устранить дефицит витамина К, то у ребенка на 2...3-й неделе может

внезапно развиться внутричерепное кровоизлияние или кровотечение из сосудов пуповины.

У детей, находящихся на грудном вскармливании, эта форма ГрБН встречается в 15–20 раз чаще, чем у детей, получающих коровье молоко.

Введение витамина К, особенно внутривенное, быстро устраняет его дефицит и коагулопатию, так как в крови ребенка обычно есть неактивные факторы свертывающей системы крови (II, VII, IX, X).

Поздняя форма ГрБН тоже является следствием дефицита витамина К. Она развивается у детей старше 1 мес, обычно в течение первого года жизни. Гиповитаминоз приводит к острым внутричерепным геморрагиям (внутри мозговым, внутримозжечковым, субарахноидальным, субдуральным и эпидуральным), заканчивающимся либо гибелью ребенка, либо тяжелыми неврологическими осложнениями.

Начальными признаками дефицита витамина К у ребенка могут быть: а) геморрагии на месте инъекций; б) дисфункции ЦНС с сосудистым коллапсом; в) распространенные глубокие экхимозы или «нодularная пурпура»; г) желудочно-кишечные геморрагии.

Идиопатический дефицит витамина К приводит к этой форме ГрБН между 1-м и 3-м месяцами жизни, при наличии же вторичных причин — на протяжении всего года.

Вторичными причинами, способствующими развитию дефицита витамина К, являются: недостаточное его содержание в пище (в молоке матерей детей с поздней формой ГрБН витамина в 2 раза меньше, чем в норме), диарея, муковисцидоз, атрезия желчных путей, дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина, гепатит, абetalлипопротеинемия, целиакия, хроническое воздействие не прямых антикоагулянтов.

Наибольшее значение из этих факторов имеет длительная диарея. Уже через несколько дней у детей с диареей отмечают снижение уровня протромбина. Это может быть следствием: недостатка витамина в пище, ухудшения его всасывания, снижения синтеза микрофлорой из-за назначения антибиотиков. Поэтому детям, находящимся на грудном вскармливании, с поносом, длящимся несколько дней, следует назначать витамин К, лучше парентерально.

При муковисцидозе дефицит витамина К отмечают у 58% детей любого возраста.

Назначение витамина К сразу после рождения резко снижает опасность геморрагий, в том числе и поздних.

Витамин К рекомендуют вводить детям с любыми геморрагиями, так как установить их причину можно и после введения препарата, а потеря времени на диагностику может привести к трагедии.

Витамин К вводят после процедуры заменного переливания крови, если ребенку вливали консервированную кровь, так как скорость ее свертывания нередко снижена; при обтурации желчевыводящих путей. У детей любого воз-

раста витамин К устраняет кровотечения, возникшие из-за применения: ацетилсалициловой кислоты (антагониста витамина К) и других НПВС (которые, как и ацетилсалициловая кислота, нарушают агрегацию тромбоцитов); антибиотиков широкого профиля (левомицетина, ампициллина, тетрациклина, аминогликозидных антибиотиков), а также сульфаниламидов, подавляющих грамотрицательную микрофлору в кишечнике. Вместе с тем витамин К не эффективен при геморрагиях, не связанных с его недостаточностью, например при гемофилии. Викасол назначают также при повышенной ломкости сосудов, диспротеинемии, мышечной слабости, атонии кишечника.

**Нежелательные эффекты.** Викасол, как и другие производные нафтохинона, обладает окисляющими свойствами, которые могут привести к гемолизу эритроцитов и повышенному образованию метгемоглобина. Эти явления преимущественно возникают либо при введении больших доз, либо при кумуляции препарата в организме, либо у новорожденных, у которых биотрансформация препарата в организме осуществляется медленно, а в эритроцитах недостаточна активность метгемоглобинредуктазы и других восстанавливающих ферментов (в том числе глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глутатионредуктазы). Поэтому следует с большим вниманием относиться к точности дозирования препарата новорожденным, не вводить его больше трех дней.

Викасол противопоказан новорожденным с явлениями гемолитической желтухи, у которых эритроциты и без того подвергаются гемолизу.

Фитоменадрон таких явлений не вызывает, даже у детей с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

**Взаимодействие.** Эффекты викасола могут быть ослаблены при одновременном назначении его антагонистов: ацетилсалициловой кислоты, ПАСК, не прямых антикоагулянтов типа неодикумарина.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Викасол выпускают в порошке или таблетках по 0,015 г и в ампулах, содержащих 1 мл 1% раствора. Хранить препараты надо в защищенном от света месте. Таблетки и порошок принимают внутрь; суточную дозу обычно делят на 3 приема.

Для получения более быстрого эффекта викасол вводят внутримышечно (очень редко внутривенно).

Суточная доза викасола для новорожденного — 2...5 мг (0,2...0,5 мл 1% раствора). Обычно достаточно 1 введения, но при тяжелых геморрагиях его вводят в этой же дозе 2...3 дня (по одной инъекции).

Суточные дозы викасола для детей других возрастных групп: до 1 года — 0,002...0,005 г; до 2 лет — 0,006 г; 3...4 года — 0,008 г; 5...9 лет — 0,01 г; 10...14 лет — 0,015 г. Обычно курс лечения продолжается 3...4 дня. При необходимости, сделав перерыв на 4 дня, курс можно повторить.

Фитоменадион (витамины  $K_3$ ) новорожденным с гемorragиями вводят либо внутривенно по 1 мг, либо внутримышечно по 2—5 мг 1 раз в день, 3...4 дня.

## ИНГИБИТОРЫ ФИБРИНОЛИЗА

**Кислота аминокaproновая, амбен [пара-Аминометил-бензойная кислота], а также контрикал, пантрипин, нитрил** (о них см. в гл. 5).

**Фармакодинамика.** Кислота аминокaproновая и амбен блокируют активатор профибринолиза, тормозят превращение последнего в фибринолизин (плазмин). В результате прерываются влияние этого протеолитического фермента на образовавшиеся фибринные тромбы, венозное кровоотечение. Однако при длительном введении (больше 6 дней) высоких доз аминокaproновой кислоты (больше 24 г у взрослых в сутки) могут возникнуть геморагии, являющиеся следствием способности аминокaproновой кислоты тормозить агрегацию и адгезию тромбоцитов. Механизм этого явления пока не ясен, но допускают, что происходит накопление названной кислоты в эндотелии, изменяя его взаимодействие с тромбоцитами.

Аминокaproновая кислота является ингибитором системы комплемента, поэтому ее пытаются применять при лечении заболеваний, связанных с образованием иммунных комплексов (например, нефритов). Аминокaproновая кислота обладает также противовоспалительной активностью, так как ингибирует протеолитические ферменты в крови. Она способна стимулировать обезвреживающую функцию печени.

**Фармакокинетика.** Аминокaproновая кислота и амбен хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в плазме крови у взрослых и подростков достигается через 2...3 ч. 10...15% введенной дозы препарата подвергаются биотрансформации в печени, остальное выводится с мочой в неизмененном виде. Поэтому при нарушении выделительной функции почек может произойти кумуляция препарата. За сутки из организма выводится 60% введенной дозы этих препаратов (при нормально функционирующих почках).

**Показания к применению.** Назначают аминокaproновую кислоту и амбен больным с гемorragиями, являющимися следствием повышенной активности фибринолитической системы и гипофибриногемии, например при II и III стадиях синдрома ДВС, при меле новорожденных, желудочных кровоотечениях из-за язвеной болезни, при носовых кровоотечениях, легочных кровоотечениях у больных туберкулезом, бронхоэктазами, митральным стенозом, гипертонической болезни, при циррозе печени или портальной гипертензии, когда нарушены синтез фибриногена и элиминация активатора профибринолиза. Применяют эти препараты в качестве вспомогательного средства при гемофилии.

Применение аминокaproновой кислоты и амбена, особенно при внутривенном или внутримышечном введении, требует контроля фибринолитической системы крови и уровня фибриногена в крови.

Аминокaproновая кислота и амбен противопоказаны при повышении свертывания крови, возможности возникновения тромбоэмболических состояний, а также при недостаточности выделительной функции почек.

**Нежелательные эффекты.** При использовании аминокaproновой кислоты могут возникнуть головокружение, тошнота, понос, явления, напоминающие воспаление верхних дыхательных путей. Эти нежелательные эффекты исчезают при снижении дозы. Более опасна передозировка, которая может привести к образованию тромбов и к эмболии. При длительном введении высоких доз может возникнуть противоположный эффект — гемorragии (см. выше).

**Взаимодействие.** Аминокaproновую кислоту (и амбен) при приеме внутрь хорошо сочетать с тромболом и адроксоном. При внутривенном вливании возможно одновременное назначение фибриногена, растворов глюкозы, противошоковых растворов.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Кислоту аминокaproновую выпускают в виде порошка и во флаконах, содержащих 100 мл 5% раствора на изотоническом растворе натрия хлорида.

При нетяжелых гемorragиях (мелена новорожденных, носовые кровоотечения и пр.) ее назначают внутрь 4—5 раз в день, разводя или запивая сладкой водой. В экстренных случаях ее вводят внутривенно капельно; при необходимости повторные вливания производят через 4 ч.

Однократная доза для новорожденных и грудных детей — 0,05 г на 1 кг массы тела; более старшим детям — 0,1 г/кг. Суточная доза подросткам не должна превышать 10...15 г.

Амбен выпускают в таблетках по 0,25 г и в ампулах, содержащих 5 мл 1% раствора. Для приема внутрь готовят сироп: 1 г препарата разводят в 30 г сахарного сиропа и добавляют дистиллированной воды до 100 мл. Принимают сироп по 1 чайной ложке 2—4 раза в день. Доза для приема внутрь детям — 1...4 мг/кг.

Ампульный раствор вводят внутривенно или внутримышечно в однократной дозе 7 мг/кг (детям до 3 лет).

## СРЕДСТВА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ АГРЕГАЦИЮ И АДГЕЗИЮ ТРОМБОЦИТОВ

**Серотонин** — эндогенный амин, образующийся из аминокислоты триптофана в периферических тканях и в ЦНС (серотонин из крови в мозг через гематоэнцефалический барьер не проникает).

**Фармакодинамика.** Серотонин активирует специальные рецепторы —  $S_1$  и  $S_2$  — и вызы-

вает многие эффекты, преимущественно сокращение гладких мышц, но в медицинской практике пока используют его способность стимулировать агрегацию и адгезию тромбоцитов.

Тромбоциты — основной источник периферически функционирующего серотонина. В физиологических условиях он освобождается из них в небольших количествах, активируя  $5_2$ -рецепторы на поверхности тромбоцитов, может вызвать лишь временную небольшую агрегацию кровяных пластинок. Но в патологических условиях — гипоксии, тканевой ишемии, в том числе при болезни Рейно, периферических артериитах, артериальной гипертензии, сахарном диабете, а также при инфаркте миокарда, нарушении мозгового кровообращения, преэклампсии и пр. — отмечают повышенное освобождение серотонина из тромбоцитов, что приводит к снижению его содержания в них и к увеличению его уровня в плазме крови. При этом возникают два эффекта: интенсификация агрегации и адгезии тромбоцитов и изменение микроциркуляции.

Серотонин потенцирует реакцию тромбоцитов на небольшие концентрации других эндогенных агрегантов (АДФ, метаболитов арахидоновой кислоты, простагландинов, тромбоксана), одновременно увеличивает их освобождение из тромбоцитов и стимулирует образование простагландинов. В результате происходит быстрое вовлечение других тромбоцитов в процесс агрегации.

Серотонин жадно захватывают эндотелиальные клетки, в которых он быстро инактивируется моноаминоксидазой (МАО), но успевает стимулировать приток в них ионов кальция. В результате происходит сокращение этих клеток, увеличиваются промежутки между ними и возрастает проницаемость сосудистой стенки для жидкой части плазмы крови, особенно в коже, мышцах, внутренних органах и поверхности мозга. Происходит набухание тканей, сдавливающее сосуд. Кроме того, серотонин увеличивает поступление ионов кальция в гладкие мышцы сосудов, вызывает их сокращение. В итоге происходит сужение просвета венул, артерий, но расширение артериол с диаметром меньше 70 мкм (результат освобождения протостаклина из эндотелиальных клеток). Эти сосудистые реакции возрастают в условиях гипоксии и понижения температуры.

Одновременная стимуляция агрегации тромбоцитов, набухание ткани и нарушение микроциркуляции способствуют возникновению тромбоцитарных тромбов и прекращению геморрагий.

**Фармакокинетика.** Вводят серотонин внутривенно или внутримышечно. Внутрь назначать его нельзя, так как он инактивируется МАО, находящейся в стенке кишечника. Введенный извне, серотонин частично захватывается тромбоцитами (и различными тканями) и подвергается биотрансформации под влиянием МАО и некоторых других ферментов. Основным его метаболитом является 5-оксиндолуксусная кислота, в которую превра-

щаются 20...50% введенной дозы препарата. Кроме того, образуются другие метаболиты серотонина, превращающиеся в сульфаты и глюкурониды. Все названные метаболиты выводятся почками. Скорость элиминации серотонина недостаточно изучена, особенно у детей. Повторные введения препарата можно производить не раньше, чем через 4 ч и не больше 4 раз в сутки.

**Показания к применению.** Используют серотонин при геморрагиях, связанных с патологией кровяных пластинок, при снижении их числа в периферической крови, в том числе в процессе применения различных лекарств, при тромбастениях, болезни Виллебранда (I типа), гипно- и апластических анемиях, а также при болезни Верльгофа, геморрагическом васкулите и пр.

Серотонин противопоказан детям с патологией почек, характеризующейся нарушением их выделительной функции; детям с бронхиальной астмой, гипертонической болезнью II и III стадии, гиперкоагуляцией крови.

**Нежелательные эффекты.** При введении серотонина возможно возникновение сокращения гладких мышц: бронхов, сопровождающихся нарушениями дыхания; желудка и кишечника, приводящих к болям в животе, рвоте, поносу; сосудов, вызывающих повышение артериального давления, головную боль, боли в области сердца, снижение диуреза и пр.

**Взаимодействие.** Серотонин нельзя сочетать с веществами, ингибирующими МАО, — ипрэзидом, нинамидом, фуразолидоном; с веществами, нарушающими его захват тканями, — трициклическими антидепрессантами типа имизина. Опасно назначать серотонин вместе с другими сосудосуживающими средствами — норадреналином, мезатоном, ангиотензиномидом и пр., так как он потенцирует влияние перечисленных препаратов на стенку сосудов.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Серотонин адринат выпускают в порошке и в ампулах, содержащих 1 мл 1% раствора. Вводят его внутривенно или внутримышечно. Для внутривенного введения 5...10 мг препарата разводят в 100...150 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят капельно, не больше 30 капель (!) в 1 мин. Для внутримышечного введения 5...10 мг препарата разводят в 5 мл 0,5% раствора новокаина. Сточная доза серотонина для детей — 5...20 мг, ее делят на 3—4 введения. Курс лечения в среднем — 10 дней.

## СРЕДСТВА, ПОНИЖАЮЩИЕ ПРОНИЦАЕМОСТЬ СОСУДОВ

**Адроксон** — препарат адренохрома — метаболита адреналина. Он не повышает артериальное давление и не влияет на деятельность сердца. Основной его эффект — повышение плотности сосудистой стенки, в меньшей мере — активация агрегации и адгезии тромбоцитов.

Применяют его местно, внутрь и иногда внутримышечно или подкожно. Фармакокинетика его не изучена.

Применяют его при паренхиматозных и капиллярных кровотечениях. Новорожденным его вводят при кишечных кровотечениях, мелене, при тромбоцитопенической пурпуре с преимущественно кожным геморрагическим синдромом; для профилактики кровоточивости у детей, рожденных женщинами из «группы риска» (тяжелая внутриутробная гипоксия, длительный токсикоз второй половины беременности, недостаточность кровообращения), а также женщинами, получавшими перед родами вещества, снижающие свертывание крови (ацетилсалициловую кислоту, антикоагулянты).

Нежелательных эффектов от применения адроксона не обнаружено.

**Взаимодействие.** Адроксон можно сочетать с аминокaproновой кислотой, тромбином, с другими веществами, понижающими проницаемость сосудистой стенки (рутином и пр.).

**Форма выпуска, дозы и режим применения.** Адроксон выпускают в ампулах, содержащих 1 мл 0,025% раствора. При мелене новорожденных 1 мл 0,025% раствора препарата добавляют к раствору тромбина и аминокaproновой кислоты (см. стр. 164); полученный раствор назначают по 1 чайной ложке 3–4 раза в день.

Внутримышечно вводят при более выраженной патологии: новорожденным — по 0,5 мл 0,025% раствора 1 раз в сутки; более старшим детям — по 1 мл 2–4 раза в сутки.

**Этамзилат (дицинон)** — производное диоксибензола. Фармакодинамика и фармакокинетика его еще мало изучены. Он отчетливо снижает проницаемость сосудов, уменьшая и трансудацию, и экссудацию жидкой части плазмы. Он несколько повышает свертывание крови, так как способствует образованию тромбопластина.

Применяют его у детей разного возраста при тромбоцитопенической пурпуре, у новорожденных с высоким риском развития геморагий, у больных с диабетической ангиопатией, с кишечными, легочными кровотечениями; при геморрагическом диатезе.

Вводят его внутримышечно, внутривенно или подкожно.

Из желудочно-кишечного тракта он хорошо всасывается, максимальный эффект развивается через 3 ч. При внутривенном введении остановку кровотечения отмечают уже через 5...15 мин, максимальное действие через 1...2 ч и сохранение эффекта на протяжении 4...6 ч. Осложнений от препарата не отмечено.

Нередко его назначают одновременно (но не в одном шприце) с аминокaproновой кислотой, рутином.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Этамзилат выпускают в таблетках по 0,25 г и в ампулах, содержащих 2 мл 12,5% раствора. Внутрь его назначают при легкой кровоточивости по  $\frac{1}{2}$  — 1 таблетке 3–4 раза в день в течение 7...14 дней.

При тяжелых геморрагиях его вводят внутривенно или внутримышечно по 1...2 мл (12,5% раствора) одномоментно, переходя затем на поддерживающую терапию внутрь по 1 таблетке 3–4 раза в день.

Новорожденным этамзилат назначают внутрь по 0,05 г 3 раза в день; в более тяжелых случаях — внутривенно по 1 мл официального раствора.

Рутин — см. гл. 3.

## АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

### ПРЯМЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

**Гепарин** — объединенное название для группы линейных анионных полиэлектролитов, отличающихся друг от друга числом и качеством входящих в них остатков серной кислоты. Могут быть высоко- и низкомолекулярные гепарины, отличающиеся друг от друга не только молекулярной массой, но и механизмом действия (фармакодинамикой).

**Фармакодинамика.** Сначала был обнаружен антикоагуляционный эффект гепарина: активация антитромбина III и необратимое угнетение IXa, Xa, XIa и XIIa факторов свертывающей системы.

Затем обнаружили, что гепарин не только тормозит коагуляцию крови, препятствует образованию фибриновых тромбов, преимущественно в венах, но одновременно он снижает вязкость крови и препятствует агрегации и адгезии тромбоцитов.

Вязкость крови гепарин снижает, уменьшая проницаемость сосудов, стимулированную брадикалином, гистамином и другими эндогенными факторами. Этим он облегчает и ускоряет ток крови, препятствует развитию стаза (одного из факторов, способствующих тромбообразованию).

Особенно важным для поддержания нормального кровотока в сосудах является свойство гепарина сорбироваться на поверхности мембран эндотелия сосудов и форменных элементов крови, увеличивая этим их отрицательный заряд (создаваемый остатками серной кислоты), что и препятствует адгезии и агрегации как тромбоцитов, так и лейкоцитов, эритроцитов. К тому же гепарин, повышая активность лецитиназы, увеличивает образование липолецитина, также угнетающего агрегацию тромбоцитов.

На поверхности клеток эндотелия обнаружены специальные — гепаритиновые — рецепторы для эндогенных аналогов гепарина ( $4 \cdot 10^6$  на 1 клетку). Коммерческий гепарин содержит большее число остатков серной кислоты, чем эндогенные гепаритины, поэтому он способен вытеснять последние из связи с рецепторами, придавая больший отрицательный заряд поверхности клетки. Этот эффект может быть обнаружен только *in vivo*.

Введенный гепарин вытесняет из связи с гепаритиновыми рецепторами и другие белки, в том числе «4-й пластиночный фактор»

(источником которого является эндотелий, а не тромбоциты), липопротеиновую липазу и, вероятно, другие белки.

Гепарины с низкой молекулярной массой не влияют на коагуляцию крови (что обнаруживают с помощью обычных тестов свертывания крови), но их терапевтический эффект больше, чем у высокомолекулярных форм, влияющих на коагуляцию. Это еще раз свидетельствует о том, что основное в действии гепарина — увеличение отрицательного заряда на поверхности клеток эндотелия и крови и ограничение агрегации и адгезии тромбоцитов. Подтверждением этому является и отсутствие корреляции между клинической эффективностью гепарина и увеличением времени свертывания крови.

Биологическое и медицинское значение гепарина не ограничивается его антитромботической активностью. Тормозя адгезию тромбоцитов, гепарин угнетает освобождение из них фактора, стимулирующего деление гладкомышечных клеток, и этим он препятствует развитию атеросклероза.

Гепарин образует комплексные соединения со многими эндогенными и экзогенными веществами. Так, он связывает некоторые компоненты системы комплемента, угнетая этим ее активность. Увеличивая отрицательный заряд на поверхности Т- и В-лимфоцитов, он препятствует их кооперации, а следовательно, образованию иммуноглобулинов. К тому же он связывает гистамин, серотонин. Все это и приводит к возникновению отчетливого противоаллергического эффекта после введения гепарина.

Гепарин связывает сурфактант, снижая его активность в легких, что может представлять некоторую опасность для недоношенных детей. Он подавляет чрезмерный, но не нормальный, синтез альдостерона в коре надпочечников.

Гепарин способен взаимодействовать с ферментами, их активаторами или ингибиторами. В результате он может повышать или снижать функцию некоторых энзимов. Так, он увеличивает активность тирозингидроксилазы мозга, пепсиногена, ДНК-полимеразы; снижает активность миозинового АТФазы, пнурваткиназы, РНК-полимеразы, пепсина.

Гепарин изменяет и активность гормонов: модулирует реакцию яичников на гормональные стимулы, усиливает (так как является кофактором) активность паратормона; связывает адреналин.

Гепарин нарушает всасывание жира из кишечника, но увеличивает освобождение липазы в кровь, способствуя этим образованию из жира свободных кислот и их использованию.

**Фармакокинетика.** Гепарин вводят внутривенно, внутримышечно, подкожно и путем ингаляций. О его всасывании судят по изменению коагуляции крови. При внутривенном введении свертывание крови почти сразу замедляется, при внутримышечном введении — через 15...30 мин, при подкожном введении — через 40...60 мин, после ингаляции — максимум

эффекта через сутки. Продолжается антикоагуляционный эффект соответственно — 4...5; 6; 8 ч и 1...2 нед.

Терапевтический эффект — предотвращение тромбообразования — сохраняется значительно дольше.

Гепарин жадно захватывается эндотелиальными клетками, клетками РЭС, концентрируясь в печени и селезенке. При ингаляционном способе введения гепарин захватывается альвеолярными макрофагами, эндотелием капилляров, больших кровеносных сосудов и лимфатических сосудов. Эти клетки представляют собой основное место депонирования гепарина, из которого он постепенно освобождается, поддерживая определенный уровень в плазме крови.

Чем больше накоплено гепарина в этих клетках, тем выраженнее и продолжительнее его антитромботический эффект.

Наиболее длительно задерживается гепарин в клетках эндотелия после подкожного и ингаляционного введения.

Гепарин подвергается десульфатации преимущественно под влиянием N-десульфамилазы, обнаруживаемой во всех тканях, и под влиянием гепариназы тромбоцитов, не сразу включающейся в катаболизм гепарина. Десульфатированные макромолекулы затем под воздействием эндогликозидазы почек превращаются в низкомолекулярные фрагменты, выводимые с мочой. При введении массенных доз в моче могут быть обнаружены небольшие количества частично десульфатированных макромолекул.

**Показания к применению.** Педиатры преимущественно применяют гепарин при ДВС-синдроме, для предотвращения тромбообразования, особенно в мелких сосудах, и сохранения нормальной микроциркуляции. Одновременно гепарин предотвращает избыточное расходование факторов свертывающей системы крови (тромбина, фибриногена) и этим предотвращает возникновение геморрагий из-за коагулопатии потребления.

Поскольку ДВС-синдром отмечают во время молниеносной пурпуры, гемолитико-уремического синдрома, тяжелого гастроэнтерита с дегидратацией и гипернатриемией, у новорожденных с дыхательными расстройствами, то названная патология и является конкретным показанием к применению гепарина. При этом терапевтический эффект тем лучше, чем скорее после постановки диагноза назначен гепарин. Естественно, одновременно необходимо предпринимать меры к ликвидации инфекции, ацидоза, гипоксии, нарушений в обмене электролитов и, если есть, — гипертермии, судорог, отека мозга и пр.

При гемолитико-уремическом синдроме назначение гепарина резко снижает летальность в острую фазу заболевания, но не предотвращает развитие последующей хронической патологии почек. Сочетанное применение гепарина со стрептолизой, ацетилсалициловой кислотой или с дишпиридамом (см. ниже) предотвращает и поздние нарушения функции почек.

Гепарин показан детям (преимущественно новорожденным) с тромбозом почечных вен, сохраняя жизнь большинству из них. Назначают его детям с повышенным риском тромбообразования в сердце: при мерцательной аритмии, эндокардите, при митральных пороках и пр. Применяют гепарин и при острых нефритах. Здесь имеет значение не только ограничение отложения фибриногена на поверхности эпителия клубочков почек и канальцев (и понижение поэтому их проницаемости), но и его антиаллергический эффект (см. выше). Одновременно назначают противомикробные средства (например, пенициллины при стрептококковой инфекции).

Применяют гепарин при лечении и ревматизма, и бронхиальной астмы. Гепарин с успехом применяют при комплексной терапии (наряду с кортикостероидами, цитостатиками, антиагрегантами) детей с первичным гломерулонефритом. Для этой цели его вводят либо парентерально в индивидуально подобранной дозе, увеличивающей время свертывания крови в 1,5–2 раза, либо в виде аэрозоля. Введение в виде аэрозоля дает более стойкий, умеренный гипокоагуляционный эффект со значительной активацией антитромбина III, у значительного процента больных повышает до нормы уровень гепарина в плазме крови, уменьшает агрегацию эритроцитов. Гипокоагуляционный эффект при аэрозольном пути введения сохраняется 4...7 дней после отмены препарата, поэтому названным способом гепарин можно вводить 3 дня в неделю. Курс лечения (и парентеральный, и аэрозольный) — 4...5 нед. Клинико-лабораторные ремиссии после гепаринотерапии отмечают у 50% больных. При аэрозольном пути введения осложнений не отмечено.

Гепарин показан при проведении экстракорпорального гемодиализа, гемосорбции, форсированного диуреза.

Противопоказан гепарин при кровотечениях, не связанных с ДВС-синдромом, при повышенной проницаемости сосудов, при тяжелой патологии почек и печени (задерживающих элиминацию гепарина), при тромбоцитопениях, злокачественных новообразованиях, лейкозе.

*Нежелательные эффекты* могут быть разной степени и опасности. Могут развиваться головокружение, тошнота, анорексия, рвота, понос, исчезающие после отмены препарата. Примерно у 20% больных отмечают временное облысение.

Могут быть геморрагии не только из-за подавления образования фибриновых тромбов и адгезии тромбоцитов, но и в результате тромбоцитопении.

Различают два типа тромбоцитопений, вызываемых введением гепарина. Первый тип — умеренная тромбоцитопения — возникает на 2...4-й день лечения препаратом. Она может исчезнуть, несмотря на продолжающееся его введение. Причина этого варианта тромбоцитопении пока неизвестна, но возможно, что где-то в организме происходит задержка

тромбоцитов (их секвестрация), так как введение протамина сульфата немедленно восстанавливает исходное число кровяных пластинок. Второй тип тромбоцитопений — опасный — возникает через 6...12 дней от начала введения гепарина. Он связан с образованием антител, преимущественно *IgG* и *IgM*, вызывающих агрегацию тромбоцитов с освобождением из них АДФ, тромбосана и серотонина, привлекающих другие тромбоциты в процесс агрегации и адгезии. Поэтому эта форма тромбоцитопений часто сопровождается образованием тромбоцитарного тромба (синдром белого сгустка). Агрегация тромбоцитов может быть у детей любого возраста, в том числе у новорожденных. Возникновение этих — «вторичных» — тромбозов может привести к появлению эмболий, в том числе легочных, с тяжелым прогнозом. За 1...2 дня до появления этой формы тромбоцитопении у больного появляются боли в животе, нижней части спины, видимо из-за начинающейся ишемии, связанной с тромбозом мелких сосудов.

Названная форма тромбоцитопении реже встречается при использовании свиного препарата, от бычьего — чаще.

Учитывая опасность тромбоцитопений, рекомендуют, начиная с 5...6-го дня введения препарата, постоянно контролировать число тромбоцитов в крови.

Введение гепарина в микродозах или ингаляционным способом почти не сопровождается возникновением тяжелых осложнений.

Длительное введение гепарина может привести к остеопорозу и кальцификации мягких тканей (остеопороз — результат активации паратормона).

При передозировке гепарина может развиться геморрагия, связанная с нарушением агрегации и адгезии тромбоцитов, с подавлением образования фибриновых тромбов. Для ликвидации этого осложнения вводят внутривенно (струйно или капельно) протамина сульфат в виде 1% раствора. 1 мг препарата нейтрализует 85 ЕД гепарина.

При введении гепарина может быть ложная гипокальциемия, так как происходит связывание кальция плазмы с освобождающимися (под влиянием липопротенной липазы) жирными кислотами из жиров.

*Критерии оценки безопасности гепарина.* При назначении препарата следует контролировать свертывание крови больного, беря пробы перед каждой очередной инъекцией. Проверяют протромбиновое, тромбиновое, частичное тромбoplastиновое время, количество тромбоцитов, этаноловый тест. Если время свертывания венозной крови возрастает до 25 мин, то дозу гепарина надо снизить вдвое. Если препарат назначают по поводу ДВС-синдрома у новорожденных, то одновременно с ним следует вводить свежую кровь или плазму, так как в этом возрастном периоде имеет место дефицит антитромбина III.

При длительном применении гепарина необходимо тщательно следить за количеством тромбоцитов в периферической крови, при

постоянном их снижении на 6...12-й день лечения необходима немедленная отмена препарата.

Отмену гепарина следует производить на фоне введения непрямым антикоагулянтов, постепенно уменьшая дозу и увеличивая промежуток между введениями. Иначе может возникнуть феномен отдачи, заключающийся в увеличении свертывания крови, образовании тромбов.

**Взаимодействие.** Гепарин нельзя вводить в одном шприце с другими препаратами, так как со многими веществами он образует комплексные соединения, либо утрачивающие свою активность, либо выпадающие в осадок.

Нежелательно одновременно назначать аминогликозидные антибиотики, стрептомицины, так как они в плазме крови образуют с ним комплексные соединения, лишенные противомикробной активности. По этой же причине он снижает эффективность пенициллинов, тетрациклинов.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Гепарин в виде натриевой соли выпускают во флаконах по 5 мл, содержащих 5000, 10 000, 20 000 ЕД<sup>1</sup> в 1 мл. Обычная доза гепарина для детей — 300 ЕД/кг в сутки, разделенная на 4–6 внутривенных введений (постоянных или прерывистых). При ДВС-синдроме дозу увеличивают до 100...150 ЕД/кг в 4 введения. Новорожденным обычно его применяют (внутривенно — постоянно или прерывисто) по 2...5 до 10 ЕД/кг в час, но иногда дозу увеличивают до 15...20 ЕД/кг в час.

Под кожу новорожденным гепарин вводят в суточной дозе 200...300 ЕД/кг, разделенной на 4–6 инъекций. В виде аэрозоля с помощью ультразвукового ингалятора гепарин назначают по 500 ЕД/кг в сутки. Разовую дозу разводят в дистиллированной воде 1:4. Ингаляции производят 2–3 раза в неделю. В крови при этом возникает очень небольшая концентрация гепарина (0,01...1 ЕД/мл). Никаких осложнений, в том числе легочных геморрагий, при этом не отмечают.

При применении гепарина необходимо контролировать скорость свертывания крови, она не должна возрастать по сравнению с исходными показателями больше чем в 2–3 раза.

## НЕПРЯМЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

**Антагонисты витамина К.** Основными представителями этой группы средств являются производные кумарина (неодикумарины) и инданолон (фенлинд).

**Фармакодинамика.** Как антагонисты витамина К эти вещества подавляют активность зависимых от него факторов свертывания крови (II, VII, IX, X), а также фактора, поддерживающего эластичность сосудистой стенки.

<sup>1</sup> В 1 мг препарата содержится 120 ЕД гепарина.

**Фармакокинетика.** Принимают эти препараты внутрь. Всасываются они из желудочно-кишечного тракта быстро, но эффект развивается постепенно, так как продолжают функционировать ранее синтезированные факторы свертывающей системы крови. В плазме крови антикоагулянты связаны с белками, но не прочно, и ряд лекарственных средств, преимущественно НПВС, вытесняет их из этой связи, увеличивая свободную фракцию в крови.

Антикоагулянтный эффект неодикумарина начинается через 2...3 ч, достигает максимума через 48...50 ч и прекращается через 2...3 дня после отмены препарата. У фенилина соответствующие показатели возникают через 8...10, 24...48 ч и 1...4 дня.

Однократная доза неодикумарина исчезает из организма до возникновения отчетливой гипопротромбинемии, поэтому его поддерживающие дозы можно назначать 4 раза в день. Примерно 25% введенной дозы препарата подвергаются биотрансформации в час, но могут быть большие индивидуальные различия. 15% дозы превращаются в печени в гидроксированный метаболит, который выделяется с желчью, реабсорбируется в кишечнике и экскретируется затем с мочой в течение 6...24 ч.

Фенилин подвергается биотрансформации в печени, превращаясь в метаболиты, выводимые с мочой и окрашивающие ее в оранжево-красный цвет. При подкислении мочи этот цвет исчезает, что можно использовать для дифференцировки окрашивания мочи от гематурии.

**Показания к применению.** Применяют эти препараты педиатры общего профиля очень редко — в основном для профилактики тромбообразования при состояниях, способствующих этому процессу: при митральном стенозе, постоянной или пароксизмальной мерцательной аритмии, при наличии протезов клапанов. Применяют и при лечении детей, преимущественно подростков, со сравнительно редкой у них патологией: ишемией и инфарктом миокарда, легочной и церебральной эмболией, инфарктом почек и пр.

Непрямые антикоагулянты противопоказаны новорожденным, поскольку у них низок уровень витамина К в организме, беременным женщинам, так как эти препараты легко проникают через плаценту к плоду. В I триместре они могут нарушить нормальное развитие плода и вызвать пороки развития скелета, а в конце беременности приводят к опасным для жизни плода и новорожденного геморрагиям.

**Нежелательные эффекты.** Основным осложнением, возникающим при назначении препаратов этой группы, является кровотечение, связанное со снижением активности факторов свертывания крови, с повышением ломкости сосудов. На фоне приема непрямым антикоагулянтов даже небольшой ушиб может привести к тяжелому кровотечению, которое можно остановить введенным витамином К.

При приеме неодикумарина некоторые больные отмечают неприятный его вкус. Он

может вызывать боли в животе, тошноту, рвоту. Могут развиваться уртикарная, эритематозная сыпь, алоpecia.

Фенилин более опасен. У 1,5...3% больных отмечают повышенную к нему чувствительность. Она проявляется в виде сыпи, пирексии, лейкопении, головной боли. Сыпь обычно эритематозная и макулярная, но может быть папулезной, нередко сопровождающейся зудом. Изредка сыпь прогрессирует вплоть до экфолиативного дерматита. Описаны случаи токсического поражения почек, проявлявшегося в виде альбуминурии, массивных отеков и даже в дегенеративных изменениях канальцев почек. Могут быть диарея, паралич аккомодации, нарушения зрения. Многие из этих осложнений — аллергического происхождения, они могут пройти самостоятельно после отмены препаратов, но в тяжелых случаях приходится вводить глюкокортикоиды.

**Критерии оценки безопасности применения.** Применение препаратов должно производиться при постоянном контроле за уровнем протромбина в крови (он не должен опускаться ниже 70% от нормы). При уровне протромбина меньше 40...50% препараты следует немедленно отменить.

**Взаимодействие.** Непрямые антикоагулянты нельзя одновременно назначать со многими НПВС, в частности с ацетилсалициловой кислотой, индометацином, бутадионом, мефенамовой кислотой, пироксикамом, так как эти вещества вытесняют их из связи с белками плазмы крови, усиливая этим антикоагулянтный эффект. К тому же ацетилсалициловая кислота — тоже антагонист витамина К. Но диклофенак-натрий, напроксен, ибупрофен не влияют на фармакокинетику непрямых антикоагулянтов, и их можно назначать одновременно.

Усиливают эффект кумаринов циметидин, аллопуринол (при длительном применении). Вместе с тем дифенин, фенobarбитал и другие барбитураты ускоряют биотрансформацию антикоагулянтов в печени и снижают их эффективность. 6-Меркаптопурин стимулирует синтез протромбина в печени и тоже снижает эффективность препаратов данной группы.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Неодикумарины выпускают в таблетках по 0,05 и 0,1 г. Принимают их внутрь. Подросткам в первый день лечения назначают по 0,2...0,25 г 2 раза в сутки; на второй день — по 0,1...0,15 г 3 раза, затем по 0,1...0,15 г в день (постоянно контролируя уровень протромбина в крови).

Фенилин выпускают в порошках и таблетках по 0,03 г, назначаемых внутрь. Подросткам его назначают в первый день в суточной дозе 0,1...0,15 г (в 3—4 приема); на второй день — в суточной дозе 0,09...0,15 г; затем по 0,03...0,06 г в день (также необходим постоянный контроль за уровнем протромбина в крови, не допуская его снижения до 40...50%).

## ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

**Фибринолизин** — прямой фибринолитик. Получают его из плазмы крови доноров.

**Фармакодинамика.** Фибринолизин — протеолитический фермент, расщепляющий фибрин и фибриноген и ликвидирующий этим фибринные тромбы, преимущественно в венах. Освобождаемые из фибрина продукты его деградации препятствуют полимеризации мономеров фибрина и образованию тромбобластины.

Применяют фибринолизин в педиатрии редко — преимущественно в качестве дополнения к ацетилсалициловой кислоте и дипиридамолу при лечении гемолитико-уремического синдрома. Есть сведения об успешном его применении у недоношенных детей для профилактики болезни гиалиновых мембран. У старших детей и подростков его применяют при тромбозе вен и артерий.

**Нежелательные эффекты.** Основное осложнение от применения фибринолизина — геморрагия. Он понижает уровень протромбина, фибриногена. Допустимо их снижение до 40...30% и до 1000 мг/л соответственно. Могут развиваться аллергические реакции: повышение температуры, озноб, боли в животе, возникновение крапивницы. Для устранения этих осложнений можно применить противогистаминные средства. Препарат противопоказан при геморрагиях, геморрагическом диатезе, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

**Взаимодействие.** Обычно его назначают вместе с гепарином (на 20 тыс. ЕД фибринолизина — 10 тыс. ЕД гепарина), а также с ацетилсалициловой кислотой, дипиридамолом.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Выпускают фибринолизин в виде порошка во флаконах, содержащих 10 000, 20 000, 30 000 и 40 000 ЕД. Перед употреблением фибринолизин растворяют в изотоническом растворе натрия хлорида из расчета 100—160 ЕД препарата в 1 мл растворителя. Приготовленный раствор вливают внутривенно капельно — 10—15 капель в 1 мин. Недоношенным детям его вливают в вену пуповины в течение 1 ч.

**Стрептолизин (стрептокиназа, авелизин)** — непрямым фибринолитик.

**Фармакодинамика.** Препарат стимулирует проактиватор, ускоряя его превращение в активатор, который переводит профибринолизин в фибринолизин. Кроме того, стрептолизин образует комплексное соединение с профибринолизинном, которое прямо влияет и на активатор, и на фибринолизин. Стрептолизин способен проникать в глубь тромба, чем выгодно отличается от фибринолизина, и активрует в нем фибринолиз.

Педиатры общего профиля применяют ее редко, преимущественно его используют хирурги для лечения поверхностных и глубоких тромбозов, тромбозов легочных сосудов, септических тромбозов. Есть сведения об успешном ее применении (в комбинации с гепарином) у детей с гемолитико-уремическим синдромом.

Противопоказана стрептолизина при геморрагическом диатезе, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, нарушениях мозгового кровообращения.

**Нежелательные эффекты.** Даже на первое введение стрептолизина могут развиваться аллергические реакции, поскольку в организме большинства людей есть антитела по отношению к стрептококкам и продуктам их жизнедеятельности. Поэтому перед введением основного количества препарата вводят глюкокортикоиды в небольшой (пробную) его дозу. При отсутствии аллергической реакции на эту дозу (повышения температуры, сыпи, крапивницы, гиперемии, снижения артериального давления и пр.) через 1...2 ч вводят остальную дозу препарата.

При назначении стрептолизина могут возникнуть геморрагии, иногда очень интенсивные, даже со смертельным исходом. От стрептолизина геморрагии отмечают чаще, чем от гепарина или непрямыми антикоагулянтами. Могут быть и тромбоэмболические осложнения, если препарат назначают изолированно, без гепарина.

Иногда отмечают развитие гемолиза и падение уровня гемоглобина в крови, так как препарат оказывает прямое токсическое действие на мембраны эритроцитов. При длительном назначении стрептолизина могут возникнуть ваготонии, связанные с образованием иммунных комплексов, иногда проявляющиеся временным нарушением функции почек.

Стрептолизин противопоказан детям с церебральными повреждениями, кровоизлияниями в сетчатку и другими геморрагиями.

**Критерии оценки безопасности препарата.** Применение стрептолизина должно быть очень осторожным, с постоянным контролем уровня фибриногена в крови. При появлении геморрагий надо немедленно отменить препарат и внутривенно ввести фибриноген.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Выпускают стрептолизин в ампулах, содержащих 250 000 и 500 000 ЕД препарата.

Вводят препарат внутривенно. Старшим детям и подросткам начинают терапию с введения 100 тыс. ЕД, растворенных в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида или глюкозы. Введение осуществляют со скоростью 30 капель в 1 мин. При отсутствии нежелательных эффектов приступают к введению (через 1...2 ч) остальной дозы препарата: 600 000...750 000 ЕД, растворенных в 400 мл растворителя в течение 6 ч, со скоростью 15 капель в 1 мин. При необходимости вводят в течение 16...18 ч, в средней дозе 100 000 ЕД в час. Последующее лечение проводят гепарином и непрямыми антикоагулянтами.

Младшим детям желательно подбирать индивидуальную дозу препарата, исходя из общего объема плазмы больного и количества стрептолизина, необходимого для лизиса в течение 10 мин густка фибрина, полученного из 1 мл плазмы больного. Определенную таким образом дозу вводят в течение 20 мин

внутривенно капельно, а затем в течение 4 ч ежесекундно по  $2/3$ , переходя на последующее ежесекундное введение по  $1/3$  первоначальной дозы препарата. На время введения стрептолизина гепарин отменяют.

## СРЕДСТВА, ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ АГРЕГАЦИИ ТРОМБОЦИТОВ

**Гепарин** — см. выше.

**Ацетилсалициловая кислота.** В гл. 8 рассмотрены ее фармакодинамика, фармакокинетика, осложнения и дозы.

Антитромботический эффект ацетилсалициловой кислоты (АСК) является следствием ее антагонизма с витамином К и способности необратимо ацилировать циклооксигеназу (ЦОГ) тромбоцитов, полностью прекращая ее активность. Для тромбоцитов это имеет особое значение, так как они не обладают способностью синтезировать новые молекулы этого фермента (и других белков). В результате ингибирования ЦОГ в тромбоцитах быстро снижается образование метаболитов арахидиновой кислоты, в частности тромбоксана — одного из самых активных эндогенных агрегантов и сосудосуживающих веществ. При этом падение уровня тромбоксана в плазме крови отмечают еще до появления достаточных количеств АСК в крови. В связи с этим полагают, что АСК воздействует на тромбоциты во время их циркуляции по сосудам в стенке кишечника и в воротной вене, где АСК еще не подверглась пресистемной элиминации и концентрация ее достаточно велика. В системе кровообращения АСК циркулирует недолго в быстро снижающейся концентрации (см. гл. 3), поэтому мало воздействует на ЦОГ сосудистой стенки, в которой продолжается образование простагландина (ПГ-I), предотвращающего агрегацию и адгезию тромбоцитов и вызывающего расширение сосудов. К тому же сосудистая стенка способна синтезировать новые молекулы ЦОГ.

Такое преимущественное влияние на ЦОГ тромбоцитов возникает после приема сравнительно небольших доз АСК, большие же ее дозы могут подавить ЦОГ и в сосудистой стенке, и спровоцировать тогда повышение адгезии тромбоцитов и тромбообразование.

Оптимальной дозой АСК, угнетающей образование тромбоксана в 90...95% тромбоцитов (что необходимо для антитромботического эффекта), являются 20...40 мг препарата в сутки. Угнетение биосинтеза простагландина в сосудистой стенке, а возможно, и в других тканях, отмечают от доз, колеблющихся в больших пределах — от 20...40 до 2600 мг в день, в среднем — от 650 мг/день. Поэтому даже при применении 20...40 мг в день у некоторых людей может не снизиться, а возрасти тромбообразование из-за подавления синтеза простагландина в сосудистой стенке и адгезии тромбоцитов.

**Дипиридамо**л (курантил, персантин). Фармакодинамика. Дипиридамо

ность аденозина, так как препятствует его захвату тканями и ингибируя специальный нуклеозидный транспортер в клеточной мембране. В результате более выраженно проявляются эффекты аденозина: сосудорасширяющий (аденозин и прямо влияет на гладкую мускулатуру сосудов, и препятствует освобождению катехоламинов — норадреналина) и антитромботический (аденозин — антагонист тромбогенного агрегата — АДФ). Антиагрегантный эффект возникает при концентрации дипиридамола в плазме крови — 0,1 мкг/мл. Антиагрегантному эффекту способствует и ингибирование дипиридамолом фосфодиэстеразы для цАМФ; в результате в тромбоцитах возрастает его концентрация, удерживая кальций в связанном состоянии. В итоге снижается освобождение из тромбоцитов активаторов агрегации: тромбоксана, АДФ, серотонина. Появились сведения о способности дипиридамола увеличивать синтез простаглицина (ПГ-I) эндотелием сосудистой стенки, это тоже препятствует адгезии тромбоцитов к эндотелию. Эффект дипиридамола обратим и зависит от величины его концентрации в плазме крови. Дипиридамолом является хорошим синергистом ацетилсалициловой кислоты.

**Фармакокинетика.** Вводят дипиридамолом внутрь или внутривенно, изредка — внутримышечно. Он быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. В плазме крови он связан с  $\alpha_1$ -кислым гликопротеином, быстро проникает в ткани; период полувыведения из плазмы — 100 мин. Однако дипиридамолом частично выводится в кишечник с желчью и участвует в энтерогенетической циркуляции. Поэтому окончательный период полувыведения может быть до 10 ч и колебаться у отдельных детей в больших пределах (в зависимости от скорости опорожнения желчного пузыря). И концентрация в плазме крови у разных людей различается в 7–15 раз. Окончательная элиминация дипиридамола осуществляется путем превращения в глюкуроныды и выведения с мочой.

**Показания к применению.** В педиатрии дипиридамолом используют при лечении детей с ДВС-синдромом, а также для его профилактики в случаях инфекционных токсикозов, септицемии и пр. Его с успехом применяют обычно в комбинации с ацетилсалициловой кислотой, при лечении детей с гемолитико-уремическим синдромом. Его включают в комплексное лечение детей с гломерулонефритами, для улучшения микроциркуляции. Появились сведения об успешном применении дипиридамола для лечения детей с синдромом подавления тромбоцитов (platelet trapping syndrome) — одной из форм синдрома Казабаха — Меррит (огромные гемангиомы, сниженное число тромбоцитов — из-за их агрегации — и факторов свертывания крови, легочные и кишечные кровотечения). Дипиридамолом — активный коронарный препарат, устраняющий коронарную недостаточность. Поэтому он может быть показан детям с ишемией миокарда, возникшей по разным причинам.

**Нежелательные эффекты.** Дипиридамолом может вызвать головную боль, снижение артериального давления, особенно при быстром внутривенном введении.

**Взаимодействие.** Дипиридамолом обычно сочетают с ацетилсалициловой кислотой, гепарином, но их (а также и другие препараты) нельзя вводить в одном шприце (с дипиридамолом), так как образуется осадок, закупоривающий просвет иглы.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Дипиридамолом выпускают в таблетках или драже по 0,025 и 0,075 г, а также в ампулах, содержащих 2 мл 0,5% раствора.

Суточная доза для детей 1,5–5 мг/кг, ее делят на 2–3 приема или введения.

Внутрь дипиридамолом назначают натощак — за 1 ч до еды.

Внутривенное введение допустимо лишь в экстренных случаях. Оно должно быть медленным (!). При коллаптоидных состояниях (при септицемии, зидотоксическом шоке) препарат предпочтительнее вводить внутримышечно. При этом нельзя допускать попадания раствора под кожу, так как возникают интенсивное раздражение и боль.

Курс лечения дипиридамолом обычно несколько дней, до восстановления нормальной коагулограммы. Но при синдроме подавления тромбоцитов лечение дипиридамолом может продолжаться до 2 лет.

## СРЕДСТВА, ПРЕПАТСТВУЮЩИЕ АГРЕГАЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ

**Пентоксифиллин (трентал)** — оксогексилное производное диметилксантина, похожее по структуре на теобромин.

**Фармакодинамика.** Главное в действии пентоксифиллина — улучшение реологических свойств крови. Он способствует изгибамости эритроцитов, что необходимо для их прохождения по капиллярам: диаметр эритроцитов — 7 мкм, а капилляров — 5 мкм и даже меньше.

Под влиянием пентоксифиллина в эритроцитах активируются гликолитические процессы, в результате в них возрастает уровень: а) дифосфоглицерата, который снижает сродство спектрина (компонента внутреннего каркаса эритроцита) к актину, что делает эритроцит более эластичным; б) АТФ, который является лигандом гемоглобина, особенно восстановленного, что также делает эритроцит более податливым к сдавлению. Пентоксифиллин уменьшает потерю  $K^+$  из эритроцитов, что поддерживает их обмен. Одновременно пентоксифиллин препятствует агрегации тромбоцитов и эритроцитов, вероятно, из-за увеличения синтеза и освобождения простаглицина из эндотелиальных клеток. Кроме того, он снижает уровень фибриногена в плазме крови. Этот эффект обратим, но очень резко выражен, поэтому геморрагий обычно не отмечают.

Все вместе взятое (облегчение деформируе-

мости эритроцитов, ограничение агрегации клеток крови, снижение уровня фибриногена) уменьшает вязкость крови и делает ее более текучей, снижает резистентность току крови.

Пентоксифиллин оказывает и некоторое влияние на сердечно-сосудистую систему: увеличивает силу сокращений сердца (влияя на адеинозиновые рецепторы миокарда), что активирует кардиоаортальные барорецепторы, с которых рефлекторно возникает системная вазодилатация. Этот сосудистый эффект умеренный, обычно не вызывающий снижения артериального давления.

Улучшение реологических свойств крови происходит медленно, отчетливый эффект развивается через 2...4 нед. Полагают, что это связано с преимущественным влиянием препарата на вновь образуемые в костном мозге и на циркулирующие в крови эритроциты.

**Фармакокинетика.** Пентоксифиллин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта; максимальный уровень в крови после приема внутрь возникает через 2...3 ч, плато — через 4...8 ч. Прием пищи несколько замедляет всасывание, но не меняет его интенсивность. В экстренных случаях его вводят внутривенно. Пентоксифиллин подвергается биотрансформации, преимущественно в печени, превращаясь в 7 метаболитов, экскретируемых с мочой. Два основных метаболита также улучшают реологические свойства крови, поддерживая эффект пентоксифиллина.

**Показания к применению.** В основном он показан при нарушениях периферического кровообращения: при болезни Рейно, диабетической ангиопатии, нарушениях мозгового и коронарного кровотока; разрабатывают его использование при циркуляторном шоке.

Противопоказан пентоксифиллин при беременности и детям с геморрагиями.

**Нежелательные эффекты.** При приеме внутрь возможны понижение аппетита, тошнота, понос, головокружение, покраснение лица. При внутривенном введении (слишком быстро) вероятно снижение артериального давления.

**Взаимодействие.** Необходима осторожность при одновременном назначении антиагрегантов, а также антигипертензивных и синтетических антидиабетических средств. Дозу пентоксифиллина в этом случае необходимо снизить.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Выпускают пентоксифиллин в таблетках (драже) по 0,1 г или в ампулах, содержащих 5 мл 2% раствора. Однократная доза для подростков в начале лечения — 0,2 г, через 1...2 нед ее снижают до 0,1 г. Внутрь его принимают 3 раза в день, после еды. Курс лечения — минимум 2...4 нед. Для внутривенного введения содержимое ампулы разводят в 250...500 мл изотонического раствора натрия хлорида или глюкозы.

Полученный раствор вливают капельно, в течение 1,5...3 ч.

## Глава 14. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ИСПОЛЪЗУЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ДЫХАНИЯ

### СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ СИНДРОМЕ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ (СБО)

В патогенезе СБО можно выделить три механизма, которые подчиняются фармакологической коррекции: а) спазм бронхиальных мышц; б) воспалительный отек стенок бронхов с экссудацией отечной жидкости в их просвет; в) обтурацию просвета бронхов вследствие нарушения мукоцилиарного транспорта и избыточного образования секрета. Лечение СБО проводят, исходя из соотношения перечисленных патогенетических механизмов, которое определяют путем оценки объективного состояния больного, а также учитывая возможную этиологию СБО. Так, при инфекционном СБО преобладают отек и гиперкриния; при аллергическом (атопическом) СБО — спазм бронхиальной мускулатуры и отек; при гемодинамическом — отек. Последний вариант СБО, являясь эквивалентом сердечной астмы у взрослых, стоит в патогенетическом плане особняком, и клиническая фармакология средств, используемых для его ликвидации, изложена в гл. 9. Клинико-фармакологическая характеристика лекарственных средств, применяемых для патогенетического лечения других вариантов СБО, представлена ниже. Необходимо отметить, что средства этиотропной терапии (противоинфекционные, средства для специфической гипосенсибилизации) здесь рассмотрены не будут.

Особо следует остановиться на СБО, являющемся проявлением так называемых задержанных форм немедленных аллергических реакций.

### БРОНХОСПАЗМОЛИТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

**Адреномиметики (АМ).** *Фармакодинамика.* Возбуждая  $\beta_2$ -адренорецепторы мышечных клеток бронхиальной мускулатуры и тучных клеток, активируют аденилатциклазу и тем самым способствуют накоплению циклического АМФ, который в мышечных клетках помогает связыванию свободного кальция и препятствует его сокращению, а в тучных клетках противодействует раскрытию кальциевых каналов и выходу гистамина, серотонина, вызывающих сокращение бронхиальной мускулатуры.

**Адреналина гидрохлорид или гидротартрат** — синтетические препараты гормона мозгового вещества надпочечников.

*Фармакодинамика.* Возбуждают все виды адренорецепторов (АР), однако чувствительность  $\beta$ -АР к ним выше, чем  $\alpha$ -АР. Благодаря этому существует возможность использования

таких доз адреналина, которые, возбуждая  $\beta$ -АР, не оказывают существенного влияния на  $\alpha$ -АР и, следовательно, не вызывают развития сосудистых осложнений (стимуляция  $\alpha$ -АР приводит к сужению сосудов и нарушению кровоснабжения тканей и органов). Усиление работы сердца и увеличение частоты сердечных сокращений, возникающие за счет стимуляции адреналином  $\beta_1$ -АР и приводящие к повышению потребности миокарда в кислороде, являются нежелательными при СБО. Этот эффект адреналина частично компенсируется расширением коронарных сосудов (улучшается питание миокарда) и сосудов скелетных мышц (облегчается работа сердца) за счет стимуляции препаратом  $\beta_2$ -АР сосудов.

При врожденной и развившейся в течение длительной бронхиальной обструкции или неправильного применения  $\beta$ -АМ рефрактерности  $\beta_2$ -АР малые дозы адреналина оказываются неспособными устранить бронхоспазм, а попытка увеличения дозы опасна развитием нежелательных реакций, обусловленных возбуждением  $\alpha$ - и  $\beta_1$ -АР.

Особенно опасна стимуляция адреналином у таких больных  $\alpha$ -АР, находящихся в так называемом предельноаортном жоме. Их возбуждение приводит к спазму бронхов, нарушению поступления воздуха в альвеолы, усугублению бронхиальной обструкции. Установлено, что количество предельноаортных  $\alpha$ -АР у больных бронхиальной астмой превышает таковое у здоровых людей.

*Фармакокинетика.* Адреналин инактивируется в стенке желудка и кишечника, поэтому используют только парентеральные пути его введения. При подкожных инъекциях всасывание адреналина замедлено в связи с сильным местным сосудосуживающим действием (стимуляция  $\alpha$ -АР, преобладающих в сосудах кожи и подкожной клетчатки). Наиболее эффективно внутримышечное введение, так как в сосудах мышц преобладают  $\beta_2$ -АР, стимуляция которых приводит к расширению сосудов и улучшению всасывания адреналина.

Бронхорасширяющее действие развивается через 3...5 мин после внутримышечного введения и сохраняется в течение 30...40 мин. Адреналин подвергается биотрансформации во всех тканях организма путем метилирования и дезаминирования, осуществляемых соответственно ферментами катехол-О-метилтрансферазой (КОМТ) и моноаминоксидазой (МАО). Неактивные метаболиты выводятся почками.

*Критерии оценки эффективности и безопасности.* Эффективность адреналина как средства неотложной помощи при СБО оценивается по клиническому состоянию больного (изменение выраженности симптомов бронхиальной обструкции, величина АД, ЧСС, состояние периферического кровообращения,

диурез и др.). Нежелательные реакции на адrenalин см. ниже.

**Взаимодействие.** Эфедрин усиливает и про-длевает эффекты адrenalина. Сinerгидной является комбинация адrenalина и эуфиллина, хотя это сочетание — источник нежелательных реакций. Адrenalин способствует развитию интоксикации сердечными гликозидами. Введение адrenalина во время наркотизирования больных эфиром, фторотаном, циклопропаном может способствовать возникновению аритмий сердца (см. также раздел «Комбинирование бронхоспазмолитиков»).

**Нежелательные эффекты** развиваются при использовании адrenalина в среднетерапевтических (0,1 мл 0,1% раствора на 1 год жизни) и в превышающих их дозах. Опасность возникновения нежелательных реакций возрастает при снижении чувствительности  $\beta_2$ -АР. При этом сужение сосудов кожи, слизистых, органов брюшной полости (воздействие на преобладающие здесь  $\alpha$ -АР), недостаточное расширение сосудов скелетных мышц, сердца (малая чувствительность  $\beta_2$ -АР) и увеличение силы и частоты сокращений сердца (стимуляция  $\beta_1$ -АР) обуславливают возрастание общего периферического сопротивления сосудов, нарушение микроциркуляции в тканях и органах, повышение давления в малом и большом круге кровообращения. Увеличение работы сердца в сочетании с сужением коронарных сосудов и уменьшением длительности диастолы, во время которой происходит снабжение кровью миокарда, способствует развитию сердечной недостаточности и аритмий. Вероятность нарушений ритма усугубляется возбуждением адrenalином  $\beta_1$ -АР проводящей системы сердца. Чаще наблюдаются желудочковые аритмии; особенно опасно развитие фибрилляции желудочков, что случается при ингаляции галогеносодержащих общих анестетиков или у больных с органическими поражениями сердца. Адrenalин может вызвать у больных тревогу, страх, напряженность, беспокойство, головную боль, тремор, слабость, головокружение, бледность, сердцебиение. Эти эффекты резко снижаются, если больному создать условия полного покоя, уложить его, однако часто больные остаются возбужденными. Перечисленные реакции на адrenalин чаще возникают у больных с гипертиреозом и склонностью к гипертезии. Адrenalин усиливает выраженность симптомов психических заболеваний. Возбуждение  $\alpha$ -АР предлежательного жема в бронхолах при рефрактерности  $\beta_2$ -АР (см. выше) может приводить к развитию «парадоксального» эффекта адrenalина — нарастанию бронхиальной обструкции. К клинико-анамнестическим данным, свидетельствующим о снижении чувствительности  $\beta_2$ -АР бронхов, относятся: 1) длительность удушья более 4 ч; 2) неэффективность адrenalина в прошлом или при попытке купировать им данный приступ, развитие нежелательных реакций при введении адrenalина без существенного влияния на бронхиальную проходимость; 3) злоупотребление адреномimetиками в про-

шлом (бесконтрольное использование ингаляционных препаратов, частое введение адrenalина в среднетерапевтических или больших дозах); 4) длительное применение глюкокортикоидов, глюкокортикоидная зависимость. Косвенным, но существенным признаком рефрактерности  $\beta_2$ -АР является ведущая роль вирусно-бактериальной инфекции в развитии приступа.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Адrenalин выпускается для инъекций в виде 0,1% раствора адrenalина гидрохлорида или 0,18% раствора адrenalина гидротартрата в ампулах по 1 мл. Для получения бронхоспазмолитического действия оба препарата вводят внутримышечно из расчета 0,05 мл на 1 год жизни ребенка (0,01...0,015 мг/кг). Растворы имеют pH, равный 3...3,5 и 3...4 соответственно.

**Эфедрин гидрохлорид. Фармакодинамика.** Являясь прямым адреномimetиком, способствует выходу норадреналина (передатчик нервных импульсов в большинстве периферических синапсов симпатического отдела вегетативной нервной системы) из пресинаптических окончаний, тормозит его обратный захват, повышает чувствительность всех видов адренорецепторов к норадреналину и адrenalину. По своей активности значительно уступает последнему. «Истощение» пресинаптических окончаний под влиянием частого повторного введения эфедрина может привести к развитию феномена тахифилаксии, когда при очередном введении препарата его эффект резко снижается или исчезает. Эфедрин вызывает те же эффекты, что и адrenalин. Эфедрин назначают внутрь и ингаляционно при легких степенях бронхоспазма (эквиваленты приступа бронхиальной астмы). Внутримышечно эфедрин вводят для удлинения действия адrenalина. Во всех случаях, когда противопоказан адrenalин (см. выше), нецелесообразно, хотя и менее опасно, применение эфедрина. Следует помнить, что эфедрин (как и адrenalин) в дозах, выше средних терапевтических) способен суживать легочные сосуды за счет стимуляции  $\alpha$ -АР. Это приводит к нарушению газообмена и снижению  $P_{O_2}$  в крови.

**Фармакокинетика.** Эфедрин кислотоустойчив, не инактивируется MAO и КОМТ, хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Может использоваться не только в виде инъекций, но и внутрь, и ингаляционно. При приеме внутрь бронхорасширяющий эффект реализуется через 30...40 мин, при внутримышечном введении — через 15...20 мин. Длительность действия препарата, независимо от пути введения, — 4...6 ч. Эфедрин гидрохлорид — слабая кислота (pH водных растворов 4,5...7), поэтому он быстрее всасывается при приеме после еды. Элиминирует путем деметилирования, превращаясь в неактивный норэфедрин, а также выводится почками в неизменном виде. Фармакокинетика изучена недостаточно.

**Критерии оценки эффективности и безопасности** — см. «Адrenalин» и ниже.

Характеристика  $\beta_2$ -адреномиметиков

Препарат	Синонимы	Активность			Инактивация		Длительность действия	Бронхо-расширяющая активность	Пути введения
		$\alpha$	$\beta_1$	$\beta_2$	МАО	КОМТ			
Адреналин	Эпинефрин	3+	3+	4+	3+	3+	30...40 мин	1	в/м
Изадрин	Изопротеренол, изопрениалин, эуспирин, новодрин	—	2+	3+	2+	3+	1 ч	0,75	м/к, в/м, под язык, ингаляционно
Орципреналин сульфат	Метапротеренол, алуцент, астмопент	—	+	2+	2+	—	4 ч	0,5	м/к, в/м, ингаляционно, внутрь
Фенотерол	Беротек	—	±	3+	+	—	6 ч	0,75	То же
Тербуталин	Бриканил	—	±	2+	+	—	7 ч	0,5	»
Салбутамол	Албутерол, вентолин	—	±	3+	+	—	4...6 ч	0,75	»

**Взаимодействие** (см. также «Адреналин»). Эфедрин снижает эффективность таких антигипертензивных средств, как резерпин, октадин. Сочетание эфедрина с ингибиторами МАО (антидепрессанты: иналамид) может привести к развитию «адренергического» криза: головная боль, тяжелая гипертензия, субаракноидальные кровоизлияния и т. д. Эфедрин ускоряет биотрансформацию дексаметазона. Кислая моча способствует экскреции эфедрина, щелочная — наоборот (см. также раздел «Комбинирование бронхоспазмолитиков»).

**Нежелательные эффекты** на эфедрин те же, что и у адреналина, но они слабее выражены, хотя сохраняются длительнее. Кроме того, после введения эфедрина могут развиваться нежелательные реакции центральной нервной системы: возбуждение, бессонница, расстройство внимания. У детей до 5 лет, наоборот, возможно развитие сонливости, угнетения функций центральной нервной системы.

**Формы выпуска, дозы, режим введения.** Эфедрин выпускается в виде хлористоводородной соли в порошке, в таблетках по 0,002; 0,003; 0,01 и 0,025 г, в ампулах по 1 мл 5% раствора. Внутрь назначают в суточной дозе: до 1 года — 0,006...0,009 г; в 2...5 лет — 0,01...0,03 г; в 6...12 лет — 0,03...0,06 г; после 12 лет — 0,06...0,08 г. Суточную дозу дают в 3 приема. Для ингаляций используют 0,5...1% водный раствор эфедрина; продолжительность ингаляции — 5 мин, делают не более 4 ингаляций в сутки. Внутримышечно препарат вводят из расчета 0,1 мл 5% раствора на 1 год жизни ребенка (не более 1 мл).

**$\beta_2$ -Адреномиметики. Фармакодинамика.** Препараты обладают способностью преимущественно возбуждать  $\beta_2$ -АР (в частности, бронхальную мускулатуру), слабо влияя на  $\beta_1$ -АР (например, миокарда) и не стимулируя  $\alpha$ -АР сосудов. В табл. 19 приведены некоторые стороны фармакологической характеристики  $\beta_2$ -АР в сопоставлении с адреналином и изадринном.

Бронхорасширяющее действие выражено у избирательных  $\beta_2$ -АМ слабее, чем у адреналина. В виде ингаляций и внутрь препараты используются для купирования начинающегося или умеренно выраженного бронхоспазма, а также для усиления эффекта эуфиллина в комплексе бронхосанационных мероприятий при СБО, протекающем с преобладанием гиперкринии. Инъекции  $\beta_2$ -адреномиметиков с успехом заменяют введение адреналина при остром бронхоспазме. Изадрин с появлением селективных  $\beta_2$ -адреномиметиков используется в педиатрической практике очень редко в связи с выраженным неблагоприятным воздействием на миокард из-за стимуляции  $\beta_1$ -адренорецепторов и усилением расхода энергоресурсов миокарда.

**Фармакокинетика.** КОМТ не влияет на избирательные  $\beta_2$ -адреномиметики, МАО инактивирует их значительно хуже, чем метаболизирует адреналин. В связи со сказанным эффект их длительнее, чем у адреналина, и успешно реализуется не только при инъекционном пути введения, но и при ингаляциях или приеме через рот.

При приеме внутрь  $\beta_2$ -АМ всасываются неполностью (например, орципреналин — 40%

принятой дозы), терапевтический эффект развивается через 1 ч после приема препаратов. При инъекциях  $\beta_2$ -АМ эффект возникает через 10...15 мин. Необходимо отметить, что при этом пути введения наблюдается наименьшая избирательность воздействия препаратов на  $\beta_2$ -АР. Ингаляции  $\beta_2$ -АМ приводят к развитию лечебного эффекта через 3...5 мин. Важно, что при ингаляционном пути введения  $\beta_2$ -АМ возникает бронходилатация в основном крупных бронхов, а при приеме внутрь и при инъекциях расширяются главным образом мелкие и средние бронхи.  $\beta_2$ -АМ мало связываются с белками плазмы крови: орципреналин — на 10%, тербуталин — на 25%. Являясь основными веществами,  $\beta_2$ -АМ связываются в крови главным образом с  $\alpha_1$ -кислым гликопротеидом; следует подчеркнуть, что развитие гипоксемии при бронхолегочных заболеваниях увеличивает связывание основных веществ ( $\beta_2$ -АМ, хиинидин и др.) с  $\alpha_1$ -гликопротеидом.

Период полувыведения  $\beta_2$ -АМ (орципреналин — около 6 ч, тербуталин — 3...4 ч, салбутамол — 2...7 ч) мало коррелирует с длительностью терапевтического действия препаратов. Это особенно хорошо видно при сравнении

виде ингаляций. У детей старше 3 лет наиболее эффективно применение патентованных ингаляторов, обеспечивающих при правильной технике ингалирования частичное проникновение препарата и в нижние дыхательные пути. Мундштук ингалятора должен находиться на расстоянии 2...4 см от широко открытого рта больного; нажатие на клапан производит синхронно с глубоким вдохом, после ингаляции выдох осуществляется через 10...20 с. Дозируются все ингаляционные  $\beta_2$ -АМ одинаково: до 10 лет — не более 6 доз/сут (1 доза через 4 ч), после 10 лет — не более 12 доз/сут (2 дозы через 4 ч). Отмена препаратов и снижение доз производится постепенно, под контролем состояния бронхиальной проходимости. У детей раннего возраста (до 3 лет)  $\beta_2$ -АМ можно вводить путем принудительной ингаляции через маску с помощью электрических аэрозольных ингаляторов (АИ-1 или ПАИ-1), обеспечивающих аэрозоль с размером частиц 1...3 мкм. Длительность ингаляции — 5 мин, минимальный интервал между ингаляциями — 4 ч.

Дозирование таблетированных форм  $\beta_2$ -АМ приведено ниже:

Препарат	Количество вещества в 1 таблетке, мг	До 6 лет	Разовая доза, мг		Количество приемов в сутки
			6...9 лет	Старше 9 лет	
Орципреналин	20	5	10	20	3—4
Тербуталин	2,5; 5	1,25	2,5	5	3—4
Салбутамол	4	1	2	4	3—4

фармакокинетических параметров орципреналина и тербуталина. Приведенный факт еще раз говорит о том, что уменьшение концентрации лекарственного вещества в плазме крови на  $1/2$  не для всех препаратов приводит к «выходу» их уровня за пределы диапазона терапевтических концентраций.

$\beta_2$ -АМ выводятся из организма с мочой (при ингаляциях, естественно, и ингаляционным путем) в неизмененном виде и в виде глюкуронидов. Соотношение этих двух форм в моче существенно отличается у разных больных, а об отдельных препаратах известно, что у орципреналина и фенотерола преобладает конъюгированная форма, а салбутамол выводится на 50% в неизмененном виде.

**Критерии оценки эффективности и безопасности** — см. «Адреналин» и ниже.

**Взаимодействие и нежелательные эффекты** — см. «Адреналин».

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Орципреналин и тербуталин выпускаются в таблетках, в растворе для инъекций (ампулы) и в аэрозольных ингаляторах; салбутамол — в таблетках и в аэрозольных ингаляторах; фенотерол — в аэрозольных ингаляторах.

Применяются  $\beta_2$ -АМ преимущественно в

Инъекции  $\beta_2$ -АМ можно производить не только внутримышечно, но и подкожно, так как в отличие от адреналина они не вызывают спазм сосудов в месте введения. Дозируются препараты следующим образом: орципреналин: 0,1 мл 0,05% раствора на 1 год жизни (не более 1 мл); тербуталин: 0,05 мл 0,1% раствора на 1 год жизни (не более 0,5 мл).

**Теофиллин** — диметилированный ксантин, сходный по строению с кофеином и теобромном. В СССР используется препарат теофиллина — зуфиллин (аминофиллин), состоящий на 80% из теофиллина и на 20% из этилендиамина, у которого в последнее время выявлено спазмолитическое действие. Этилендиамин увеличивает растворимость теофиллина, в связи с чем зуфиллин значительно лучше растворим в воде, чем теофиллин: при физиологических значениях pH растворимость теофиллина составляет 2 мг/мл, а из зуфиллина готовят 2,4% (24 мг/мл) и 24% (240 мг/мл) растворы.

**Фармакодинамика.** Механизм действия теофиллина сложен и до сих пор недостаточно понятен. В последние годы теофиллин рассматривают как антагонист аденозина, устраняющий спазмирующее влияние последнего

на бронхи и тормозящее действие его на выделение медиатора (норадреналина) из симпатических окончаний симпатических нервов. Нельзя также полностью исключить подвергаемое критике предположение, что теофиллин снижает активность фосфодиэстеразы — фермента, разрушающего цАМФ. В результате освобождения цАМФ уменьшается количество свободного кальция в миоцитах бронхов — происходит расслабление бронхальной мускулатуры, стабилизируются тучные клетки, что приводит к торможению освобождения из них биологически активных веществ (гистамина, серотонина и др.), приводящих к спазму бронхов и отеку слизистой оболочки бронхов, способствующих увеличению синтеза кининов и простагландина  $F_{2\alpha}$  — мощного бронхоконстриктора. Кроме сказанного, теофиллин стимулирует сокращения диафрагмы и межреберных мышц, улучшая вентиляционную функцию легких.

Теофиллин оказывает сосудорасширяющее действие. Увеличивая просвет сосудов почек, легких, скелетных мышц, он вызывает соответственно слабый мочегонный эффект (у большинства больных к нему развивается толерантность в течение нескольких дней), снижает давление в системе легочной артерии, уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов. Перечисленные эффекты следует расценивать как полезные при СБО. В отличие от них кардиотропное действие теофиллина: увеличение силы и значительное увеличение частоты сердечных сокращений, повышение энергетических затрат миокарда наряду с явно недостаточным возрастанием кардиального кровотока — является основой для развития нежелательных эффектов препарата.

Теофиллин (эуфиллин) — препарат выбора при бронхоспазме, развившемся на фоне респираторности  $\beta_2$ -АР, прежде всего при астматическом статусе. Препарат эффективен при непрерывно рецидивирующей бронхиальной астме.

**Фармакокинетика.** Теофиллин и эуфиллин хорошо и быстро всасываются при приеме внутрь в порошках, таблетках и растворе: биодоступность превышает 90%. Водные растворы (а у детей старше 5 лет — 5...10% спиртовые растворы) используются для уменьшения раздражающего действия теофиллина в желудочно-кишечном тракте.

Всасывание растворов теофиллина и эуфиллина, вводимых через прямую кишку, также происходит быстро и полностью, чего нельзя сказать о ректальных свечах, всасывание теофиллина из которых осуществляется медленно, неполностью и непостоянно. Назначение теофиллина через прямую кишку даже в виде растворов рекомендуется только при невозможности приема его через рот (например, при рвоте).

Наиболее выраженный и быстрый эффект получают при внутривенном (струйном или, лучше, капельном) введении препаратов теофиллина. Внутримышечные их инъекции приводят к выпадению теофиллина в осадок

в тканях, в результате чего развивается болезненность в месте введения, а всасывание осуществляется медленно и непостоянно.

У детей старше 1 мес и у взрослых теофиллин связывается с белками на 50...60%, у новорожденных — на 30...40%. В тканях препарат распределяется равномерно; равновесие между содержанием теофиллина в крови и тканях устанавливается через 1 ч после внутривенного введения. Величина объема распределения у детей старше 1 мес и у взрослых (0,3...0,7, в среднем — 0,45 л/кг) говорит о том, что теофиллин обладает умеренно выраженной способностью, покидая сосудистое русло, накапливаться в тканях. У новорожденных объем распределения теофиллина несколько выше (0,7 л/кг), что обусловлено в основном меньшим связыванием его с белками плазмы крови.

При введении препаратов теофиллина роженицам он обнаруживается в плазме крови новорожденного в той же концентрации, что и у матери. Теофиллин легко проникает в грудное молоко, где его концентрация соизмерима с таковой в плазме крови матери. Эти свойства теофиллина не приводят к серьезным последствиям, однако отношение к новорожденному и грудному ребенку в таких ситуациях должно быть очень внимательным.

Бронходилатирующий эффект теофиллина пропорционален логарифму концентрации препарата в плазме крови в диапазоне 5...20 мкг/мл. Теофиллин имеет крайне малую широту терапевтического действия. Так, лечебный эффект при бронхиальной астме наблюдается при концентрации его в крови 10...20 мкг/мл, а первые нежелательные реакции могут развиваться при уровне теофиллина в крови 15...20 мкг/мл; признаки же выраженной интоксикации наблюдаются при концентрации 30 мкг/мл. Именно в связи с этим так важен индивидуальный подбор доз препарата.

Необходимость индивидуализации терапии обусловлена существенной вариабельностью биотрансформации теофиллина у разных индивидуумов в пределах каждой возрастной группы. Биотрансформация теофиллина осуществляется в печени путем его окисления и деметилирования. После 1 мес жизни 90% теофиллина выводится с мочой в виде неактивных метаболитов, 10% — в неизменном виде. В возрасте до 1 мес 90% препарата экскретируется с мочой (фильтрацией) в неизменном виде. У новорожденных 2% введенного теофиллина превращаются в кофеин, т.е. подвергаются не деметилированию, как у более старших детей, а, напротив, дополнительно метилированию. Так как кофеин элиминирует из организма новорожденных еще медленнее, чем теофиллин (см. ниже), опасность кумуляции кофеина вполне реальна при повторных инъекциях эуфиллина в этом возрасте. У детей первого года жизни биотрансформация теофиллина происходит медленнее, чем у более старших детей, а после года — быстрее, чем у взрослых, приближаясь к их параметрам в пубертатном периоде.

## Возрастная вариабельность элиминации теофиллина\*

(Ahrens et al. In. Pediatric Pharmacology. Ed. — S. Jaffe, Grune and Stratton, 1980, p. 250)

Возраст больных	Плазменный клиренс, мл/(кг · мин)	Период полувыведения, ч
Недоношенные дети с апноэ (7,5 ± 4,4 дн.)	0,29 ± 0,1	30 ± 6,5
Доношенные дети I полугодия (3,6 ± 0,85 мес)	0,8 ± 0,3	60 ± 2,3
Доношенные дети после 6 мес (1,1 ± 0,5 лет)	1,2 ± 0,6	3,6 ± 1,8
Дети 2,5 ± 0,9 лет	1,7 ± 0,6	3,4 ± 1,1
Дети 10,7 ± 2,6 лет	1,45 ± 0,6	3,7 ± 1,1
Взрослые (не курящие) — здоровые	0,65 ± 0,19	8,7 ± 2,2

\* Расчет поддерживающих доз теофиллина, проведенный нами в гл. 1 (с. 23) на основании приведенных клиренсовых показателей, свидетельствует, что последние несколько завышены.

Величины клиренса и периода полувыведения теофиллина у детей разного возраста и у взрослых приведены в табл. 20. Следует подчеркнуть, что, имея индивидуальную вариабельность, клиренс теофиллина у каждого данного больного остается стабильным на протяжении длительной терапии. Существенно замедляется биотрансформация препарата при сердечной недостаточности, гипоксии, гипертермии, при сочетании теофиллина с макролидами (см. ниже). Клиренс теофиллина выше у мальчиков, чем у девочек, поэтому у последних вероятность развития интоксикации выше. Элиминация препарата в ночные часы осуществляется медленнее, чем в дневные. У курильщиков клиренс теофиллина существенно возрастает (у некоторых более чем в 2 раза). Характер пищи существенно влияет на период полувыведения теофиллина: обилие углеводов ускоряет его, а большое количество белков — замедляет элиминацию теофиллина.

**Критерии оценки эффективности и безопасности.** Определение лечебного действия и безопасности препаратов теофиллина как средств неотложной помощи при СБО производится прежде всего по состоянию больного, учитывая все лечебные и нежелательные эффекты теофиллина. Он является одним из фармакологических средств, определение уровня которых в плазме крови больных является безусловной необходимостью современной медицины. Оценка эффективности и индивидуализация дозового режима теофиллина для его длительного применения производится по специальным тестам (см. ниже).

**Взаимодействие.** Фенобарбитал и другие индукторы печеночных микросомальных ферментов могут существенно ускорять элиминацию теофиллина, макролиды, наоборот, снижают его клиренс. Теофиллин усиливает эффект лекарственных препаратов, стимулирующих секретию в желудке пепсина и соляной кислоты, препятствует развитию повышенного тонуса гладкой мускулатуры желудочно-кишечного тракта, вызываемого опиатами. Назначение

сердечных гликозидов на фоне препаратов теофиллина опасно развитием интоксикации первыми. Взаимодействие с другими бронхоспазмолитиками — см. ниже.

**Нежелательные эффекты.** При приеме препаратов теофиллина внутрь возможны диспепсические расстройства. Воздействие теофиллина на центральную нервную систему проявляется беспокойством, возбуждением, нарушениями сна. Эти эффекты могут проявляться в начале терапии, а затем самопроизвольно исчезнуть. Если интоксикация нарастает, появляются мышечный тремор, тошнота, рвота, тахикардия, реж — аритмии. В тяжелых случаях — галлюцинации, судороги, сердечная недостаточность с отеком легких и застоем в большом круге кровообращения.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Теофиллин выпускают в виде порошка и ректальных свечей; зуфиллин — в виде порошка, таблеток и растворов для инъекций (2,4 и 24 %).

Для детей первого года жизни максимальная суточная доза может быть ориентировочно определена с помощью эмпирической формулы: 1,25 (0,3 · возраст в неделях + 8). После года максимальная суточная доза теофиллина несколько увеличивается, достигая наибольшей величины к 3 годам — 30 мг/кг, сохраняется на этом уровне до 9 лет; с 9 до 12 лет составляет около 25 мг/кг; после 12 лет — около 22 мг/кг. Указанные дозы используют только при тяжелом, угрожающем жизни СБО. В более легких случаях назначают дозы, составляющие 50...60 % от максимальных. От тяжести течения СБО зависит и режим введения. В тяжелых случаях целесообразно проведение быстрой зуфилнизации: в течение 20...30 мин внутривенно капельно вводят стартовую дозу препарата (табл. 21), обеспечивающую быстрое достижение терапевтической концентрации, затем производится поддерживающая инфузия теофиллина со скоростью, примерно соответствующей скорости его элиминации. Количественные характеристики режима быстрой зуфилнизации и поддерживающей терапии для

Режим быстрой зуфиллинизации и поддерживающей терапии зуфиллином у детей

Возраст, лет	Сут. доза		Старт. доза		Поддерж. доза		Скор. введения поддерж. дозы	
	мг/кг	2,4% р-р, мл/кг	мг/кг	2,4% р-р, мл/кг	мг/кг	2,4% р-р, мл/кг	мг/(кг·ч)	2,4% р-р, мл/(кг·ч)
3...8	30	1,25	9	0,37	21	0,88	0,9	0,037
9...12	25	1,05	7	0,3	18	0,75	0,76	0,032
13...15	22	0,9	6	0,25	26	0,65	0,68	0,027

детей 3...15 лет, находящихся в астматическом статусе, представлены в табл. 21.

При остро возникшем СБО (приступ бронхиальной астмы, бронхиальная обструкция при ОРВИ), как правило, нет необходимости в быстрой зуфиллинизации, и суточная доза препарата дробится на 4 введения.

Значительные отличия имеет режим применения теофиллина (зуфиллина) для профилактики бронхоспазма при его упорном рецидивировании. В этом случае, как правило, СБО выражен умеренно и не требует внутривенного введения зуфиллина. Главная задача состоит в подборе индивидуальной профилактической суточной дозы препарата, которая может колебаться в широких пределах (10...30 мг/кг). Назначение препарата в виде порошка или микстуры начинают с минимальной суточной дозы, которую делят на 6 приемов. Под контролем физикальных данных и результатов исследования функции внешнего дыхания дозу увеличивают каждые 3...4 дня на 25% до получения клинко-функциональной ремиссии. Определение после этого уровня теофиллина в плазме крови больного всегда выявляет его концентрацию, находящуюся в терапевтическом диапазоне концентраций препарата. Подобранная доза может использоваться месяцами. Отмена зуфиллина должна производиться постепенно, путем уменьшения количества приемов.

**Ипратропия бромид** относится к группе м-холинолитиков. Родоначальники этой группы лекарственных средств — атропин и синтетические м-холинолитики — в качестве бронхоспазмолитиков в педиатрической практике не используются. Препараты красавки, содержащие атропин, скополамин, самостоятельного значения как бронхоспазмолитики не имеют, но входят в состав официальных комбинированных препаратов (антастман, солутан), применяемых при умеренных проявлениях СБО.

**Фармакодинамика.** Ипратропия бромид, как и другие м-холинолитики, блокирует м-холинорецепторы клеток гладких мышц бронхов, что уменьшает их реакцию на ацетилхолин, вызывающий сокращение этих мышц и сужение бронхов. Кроме того, блокада м-холинорецепторов приводит к снижению активности гуанилатциклазы, что уменьшает синтез цГМФ. Следствием этого является торможение деградации тучных клеток и повышение устойчи-

вости клеток-мишеней бронхиального дерева к действию медиаторов анафилаксии. На объем и вязкость мокроты ипратропия бромид не влияет. Резорбтивные эффекты его минимальны (см. ниже).

Ипратропия бромид менее эффективен как бронхоспазмолитик, чем, например, салбутамол, при бронхиальной астме, однако равен последнему по эффективности или даже превосходит его при хронических бронхитах. Ипратропия бромид используется в тех же случаях, что и ингаляционные  $\beta_2$ -АМ. Следует отметить, что к нему, в отличие от адреномиметиков, медленно развивается привыкание.

**Фармакокинетика.** Ипратропия бромид является слабым основанием, в структуре которого имеется четвертичный азот. Препарат плохо растворим в липоидах, практически не проникает через биологические мембраны, не всасывается при ингаляциях с поверхности слизистой бронхов.

Бронхорасширяющий эффект проявляется через 20...30 мин после ингаляции, достигая максимума через 1,5...2 ч, и сохраняется 4...8 ч.

**Оценка эффективности** производится по клиническому статусу больного и посредством фармакологических проб (см. ниже).

**Взаимодействие.** Наблюдается синергизм при совместном использовании ипратропия бромида и  $\beta_2$ -адреномиметиков.

**Нежелательные эффекты.** Умеренная сухость во рту.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Выпускается в виде патентованного аэрозольного ингалятора: в 1 аэрозольной дозе — 20 мкг препарата. Детям до 7 лет назначают 1 ингаляционную дозу 3—4 раза в сутки; после 7 лет — 2 дозы с той же частотой.

**Глюкокортикоиды** (подробно см. гл. 8). **Фармакодинамика.** При СБО глюкокортикоиды обеспечивают спазмолитический и противовоспалительный эффекты. Они являются единственными средствами, которые способны увеличивать просвет бронхов, не реагирующих на вегетотропные бронхоспазмолитики ( $\beta$ -АМ, ипратропия бромид) и теофиллин. Глюкокортикоиды восстанавливают чувствительность к указанным бронходилататорам в течение 1...2 ч после внутривенного введения. Они снижают продукцию густой, вязкой мокроты, характерной для бронхиальной астмы, уменьшают отек слизистой, однако не влияют на немедленные кожные

реакции или спазм бронхов, вызванные антигеном, не тормозят возникновения бронхоспазма в ответ на физические упражнения или ингаляцию холиномиметиков и гистамина. Механизм лечебного действия глюкокортикоидов при СБО связан со снижением ими активности фосфолипазы  $A_2$  и активацией аденилатциклазы. Первый механизм приводит в конечном итоге к уменьшению образования и выделения многочисленных медиаторов анафилаксии; второй — к повышению устойчивости клеточной мембраны к действию эндогенных и экзогенных бронхоспазмующих факторов и к уменьшению выраженности отечного компонента СБО.

Глюкокортикоиды предотвращают инфильтрацию слизистой оболочки бронхов эозинофилами, нейтрофилами и лимфоцитами, повреждение ее освобождающимися из этих клеток цитотоксическими факторами, т. е. тормозят формирование задержанной аллергической реакции — наиболее тяжело поддающегося терапии варианта СБО.

**Фармакокинетика.** В дополнение к материалам, изложенным в гл. 8, необходимо остановиться на некоторых вопросах фармакокинетики бекламетазона дипропионата (бекотид, бекламет), используемого в виде газовых ингаляций.

Препарат оказывает местное действие при минимальном резорбтивном. Даже при правильно выполняемых ингаляциях лишь около 20% препарата попадает в бронхи, остальная часть заглатывается и, не оказывая существенного резорбтивного действия, выделяется в виде метаболитов с калом (около 65%) и с мочой (около 15%).

**Показания к применению.** Глюкокортикоиды назначают для ликвидации приступов удушья при гормонально-зависимой бронхиальной астме (I), при астматическом статусе I стадии, развившемся на фоне рефрактерности к препаратам теофиллина, II—III стадии — независимо от ответа на бронхоспазмолитики (2). Глюкокортикоиды показаны при тяжелом, угрожающем жизни ребенка СБО, осложнившимся течением ОРВИ (3), а также в случаях упорно-рецидивирующего СБО при тяжелой бронхиальной астме на фоне снижения чувствительности к вегетотропным бронхоспазмолитикам и теофиллину (4).

Ситуации 1—3 требуют парентерального введения глюкокортикоидов; ситуация 4 — показание для назначения глюкокортикоидов внутрь и в виде ингаляций.

**Критерии оценки эффективности и безопасности.** Оценка действия глюкокортикоидов производится по состоянию больного с учетом лечебных эффектов и возможных нежелательных реакций на препараты, а также с помощью специальных проб (см. ниже).

**Взаимодействие.** Наблюдается синергидный эффект при совместном использовании глюкокортикоидов с  $\beta_2$ -АМ или с эуфиллином. Фенобарбитал и дифенин могут существенно ускорить клиренс глюкокортикоидов. Эфедрин ускоряет метаболизм дексаметазона, это сочетание расценивается как нерациональное. Ри-

фампицин усиливает биотрансформацию глюкокортикоидов.

**Нежелательные эффекты** глюкокортикоидов, возникающие после их всасывания, попадания в кровь и распределения в органах и тканях, описаны в гл. 8. Здесь уместно остановиться на местных нежелательных реакциях, имеющих место при ингаляционной бекламетазона дипропионата. Использование этого препарата иногда сопровождается появлением охриплости и неспецифического стоматита. Примерно у 5% больных, получающих ингаляции бекламетазона, возникает стоматит, вызванный *Candida albicans*. Симптомы его редко бывают настолько сильно выраженными, что возникает необходимость прекратить лечение. Прием противогрибковых препаратов, помещаемых в полость рта до полного рассасывания, является эффективным лечебным мероприятием.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Преднизолон выпускается в таблетках (0,001 и 0,005 г) и для внутривенных и внутримышечных инъекций в ампулах (0,025 г) в виде преднизолона гемисукцината. В детской практике накоплен большой опыт успешного применения при СБО именно преднизолона для приема внутрь и для инъекций. Бекламетазона дипропионат выпускается в патентованных ингаляторах (бекотид, бекламет), содержащих в 1 дозе 50 мкг.

При угрожающем жизни СБО преднизолон вводят внутривенно струйно на фоне капельной инфузии эуфиллина. Стартовая доза преднизолона составляет 2...4 мг/кг в зависимости от тяжести, динамики процесса и возраста ребенка. Эта доза может увеличиваться каждые 2...4 ч на 20...50% до получения клинического эффекта. После его достижения глюкокортикоиды можно отменять без постепенного снижения дозы. Это не относится к больным с гормонально-зависимой астмой, которых постепенно переводят на поддерживающие дозы преднизолона (см. ниже).

Для профилактики СБО у больных с гормонально-зависимой, непрерывно рецидивирующей бронхиальной астмой используют бекламетазона дипропионат. Назначают его детям до 5 лет по 50 мкг (1 ингаляционная доза), после 5 лет — по 100 мкг 4—6 раз в сутки. После достижения стабильной ремиссии доза постепенно снижается до поддерживающей; темп снижения — не более 50 мкг за 2 нед, величина поддерживающей дозы определяется индивидуально.

Существуют данные, свидетельствующие о том, что введение больным суточной дозы бекламетазона дипропионата в 2 ингаляциях не менее эффективно, чем в 4.

Бекламетазон применяется также для лечения сезонного аллергического ринита. Препарат вводят 2 раза в день в виде ингаляций: в каждую ноздрю ингалируют одну дозу в нижний, одну — в верхний носовой ход.

При неэффективности профилактики непрерывно рецидивирующего СБО бекламетазоном приходится назначать глюкокортикоиды внутрь. Наиболее щадящей в плане реализации

нежелательных реакций является альтернирующая схема терапии: начальную дозу преднизолона (2...3 мг/кг) назначают через день в 1 или 2 приема. После достижения ремиссии дозу постепенно снижают (не более чем на 5 мг/сут за 2 нед), а интервал между приемами препарата увеличивают до 2...3 сут. Допустимо сочетание альтернирующей схемы приема преднизолона с ингаляциями бекламетазона.

**Комбинации бронхоспазмолитических средств.** Комбинирование бронхоспазмолитиков предпринимается для усиления их эффекта, для предупреждения формирования устойчивости к их действию, для уменьшения опасности развития нежелательных реакций. Широко использование в клинической практике стандартных официальных комбинаций для достижения бронхоспазмолитического эффекта (порошки Звягинцевой и Булатова, теофедрин, солутан, антастман и др.) нельзя считать оправданным, так как они исключают индивидуализацию подбора сочетаний и доз препаратов. Малообоснованным является традиционное комбинирование зуфиллина и эфедрина: эта смесь химически нестойка; кроме того, во многих исследованиях, проведенных с соблюдением всех правил оценки клинической эффективности лекарственных средств, показано, что синергидность в бронхоспазмолитическом действии зуфиллина и эфедрина отсутствует, а нежелательные реакции со стороны центральной нервной системы возникают чаще и выражены сильнее. Следует отметить, что наличие в таких комбинированных препаратах, как теофедрин, антастман, амидопирин и фенацетин может осложнить течение СБО, если в патогенезе его значительную роль играет уменьшение синтеза простагландинов, оказывающих бронхоспазмолитическое действие (например, ПГЕ<sub>2</sub>).

Синергидными комбинациями бронхоспазмолитиков являются следующие: зуфиллин и адреналин; зуфиллин и ингаляционные  $\beta_2$ -адреномиметики; ингаляционные  $\beta_2$ -адреномиметики и ипратропия бромид; ингаляционные  $\beta_2$ -адреномиметики и бекламетазона дипропионат; адреналин и эфедрин; зуфиллин и преднизолон (при астматическом статусе).

Необходимо специально подчеркнуть, что при астматическом статусе категорически противопоказаны применение адреномиметиков,  $H_1$ -гистаминолитиков, препаратов, угнетающих дыхательный центр, мочегонных средств и их комбинирование с зуфиллином, являющимся основой бронхоспазмолитической терапии в таких случаях.

**Контроль эффективности бронхоспазмолитических средств.** Существуют специальные фармакологические пробы для выбора индивидуальную эффективность бронхоспазмолитиков. После введения внутрь или внутривенно разовой дозы препарата у больного регистрируются через определенные интервалы времени (исходя из параметров фармакокинетики лекарственного средства) показатели функции внешнего дыхания: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная односекундная жизненная емкость легких (ОФВ<sub>1</sub>), коэффициент Тиф-

фио (ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ), объемные скорости вдоха и выдоха. Эти показатели сопоставляются с исходными, определенными до назначения препарата, и на основании результатов сопоставления решается вопрос о бронхоспазмолитической активности лекарственного вещества у данного больного. В конечном счете для лечения выбирают препарат, обладающий максимальной выраженностью и длительностью бронхоспазмолитического действия.

Проведение фармакологических проб в процессе длительной терапии позволяет выявить снижение эффективности лечения и скорректировать его тактику подбором других препаратов или их комбинаций.

## **СРЕДСТВА, ИСПОЛЗУЕМЫЕ ПРИ ПРЕОБЛАДАНИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ СБО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТЕКА БРОНХОВ С ЭКССУДАЦИЕЙ ОТЕЧНОЙ ЖИДКОСТИ В ИХ ПРОСВЕТ**

При данном варианте СБО применение препаратов, стимулирующих  $\beta_2$ -АР бронхов, нецелесообразно в связи с минимальной выраженностью бронхоспазмолитического компонента обструкции бронхов. Препаратом выбора при оказании первой помощи таким больным является теофиллин (зуфиллин — см. выше). Обладая противоаллергической активностью (торможение освобождения медиаторов анафилактики из тучных клеток, уменьшение синтеза ПГГ<sub>2</sub> и т.д.), теофиллин снижает давление в малом круге кровообращения, вызывает умеренный противоотечный эффект. Как правило, при обсуждаемом варианте СБО оказываются достаточно эффективными дозы зуфиллина, составляющие 70...80% от максимальных суточных доз препарата. Ориентировочная разовая доза зуфиллина для детей до 4 лет равна 6 мг/кг, после 4 лет — 4...5 мг/кг (внутривенно). Если в течение 4 ч до обращения к врачу ребенок получал зуфиллин внутрь, доза внутривенно вводимого препарата уменьшается на 20%. В случае возобновления приступа менее чем через 4 ч после внутривенной инъекции зуфиллина препарат повторно вводить не рекомендуют.

Для воздействия на экссудативную фазу гиперергического воспаления могут быть использованы НПВС: АСК, индометацин, напроксен и др. (см. гл. 8).

Если вазосекреторный вариант СБО протекает с выраженной дыхательной недостаточностью и тяжелым общим состоянием больного (особенно у детей раннего возраста), показано назначение преднизолона (одного или на фоне зуфиллинотерапии) в дозе 2...3 мг/кг, половину которой вводят внутривенно струйно, половину — внутримышечно.

Применение  $H_1$ -гистаминолитиков и препаратов кальция как средств неотложной помощи, хотя и традиционно, но мало оправдано с точки зрения патогенеза СБО и фармакодинамики этих препаратов и обычно малоэффективно.

После ликвидации приступа показаны бронхосаниционная терапия и назначение эуфилина внутрь в микстурах или в порошках (таблетках) на несколько суток для профилактики рецидива СБО — 12...15 мг/(кг·сут) в 4 приема.

### СРЕДСТВА, УМЕНЬШАЮЩИЕ ОБУРАЦИЮ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ СЕКРЕТОМ

Эти лекарственные средства можно разделить на препараты, облегчающие и стимулирующие отхаркивание секрета, и препараты муколитические (секретолитические).

*Лекарственные средства, облегчающие и стимулирующие отхаркивание бронхального секрета*, характеризуются следующими фармакодинамическими свойствами, которыми каждый препарат может обладать в полном объеме или частично: 1) обволакивая слизистую оболочку, оказывают противовоспалительный эффект, чем уменьшают секрецию (препараты из корней алтея, солодки, девясила, листа подорожника, травы багульника); 2) раздражая рецепторы желудка, рефлекторно усиливают перистальтическое движение бронхов и активность мерцательного эпителия бронхов, облегчая продвижение мокроты из нижних отделов в верхние отделы дыхательных путей и отхаркивание ее. Одновременно они усиливают секрецию жидкой мокроты, уменьшают ее вязкость (препараты из корней алтея, солодки, травы термопсиса, терпингидрат, натрия бензоат, йодиды, аммония хлорид, эфирные масла лекарственных растений — см. ниже); 3) всасываясь после приема внутрь, стимулируют нейроны рвотного и дыхательного центра, усиливая продукцию жидкой мокроты и активность мерцательного эпителия бронхов (препараты термопсиса, ликорин); 4) всасываясь после приема внутрь или ингаляций, выделяясь слизистой оболочкой дыхательных путей, стимулируют ее железы, способствуя выделению жидкой мокроты, усиливают функцию мерцательного эпителия (натрия и калия йодид, аммония хлорид, натрия гидрокарбонат, эфирные масла, содержащиеся в плодах аниса, траве багульника и душицы, и др.).

*Муколитические препараты* действуют путем разжижения, расплавления густого секрета, влияя на физические и химические свойства мокроты. К ним относятся как ферментные препараты (трипсин, химотрипсин, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза), так и неферментные, синтетические препараты (ацетилцистеин, бромгексин).

Большое количество препаратов, оказывающих антигиперкриническое действие, позволяет широко варьировать их назначение в зависимости от характера патологического процесса и индивидуальных особенностей реакции больного. При выборе препарата необходимо учитывать следующее: 1) наличие активного воспалительного процесса в дыхательных путях, особенно у детей первых лет жизни, требует

назначения препаратов, оказывающих обволакивающее действие, минимально раздражающих слизистую оболочку; 2) у больных с «аллергическим» анамнезом могут возникать аллергические реакции при назначении им препаратов из лекарственных растений (особенно у детей с пыльцевой аллергией), ферментных препаратов и ацетилцистеина; 3) йодиды выделяются не только слизистой оболочкой бронхов, они выводятся железами кожи, раздражают конъюнктиву, эпителий почек и мочевыводящих путей. Их назначение оправдано у детей-аллергиков, но длительное применение йодидов требует внимания; 4) микстуры отхаркивающих средств должны включать препараты с отличающейся фармакодинамикой.

В связи с отсутствием данных о фармакокинетике обсуждаемых препаратов и их взаимодействия с другими лекарственными средствами ниже приводится краткая характеристика некоторых из препаратов, уменьшающих обтурацию секретом дыхательных путей и используемых в педиатрии.

**Корень алтея.** Используют в виде настоя (3 г на 90...100 мл) по 1 чайной, десертной, столовой ложке (в зависимости от возраста) 4—6 раз в день самостоятельно или в микстурах; в виде сиропа алтейного (экстракта алтейного корня сухого — 2 части, сиропа сахарного — 98 частей) с настоем корня алтея в соотношении 1:5, также по 1 чайной, десертной, столовой ложке 4—6 раз в день.

**Мукалтин** — смесь полисахаридов из травы алтея. Выпускается в виде таблеток, содержащих 0,05 г мукалтина, 0,087 г натрия гидрокарбоната и 0,16 г винной кислоты. Назначают перед едой 3—4 раза в день по  $\frac{1}{4}$ —1 таблетке (в зависимости от возраста). Таблетку можно растворить в  $\frac{1}{3}$  стакана теплой воды и добавить сахарный сироп.

**Трава термопсиса (мышатника)** содержит много действующих на организм человека активных веществ. Так, алкалоид литизин стимулирует дыхательный центр; пахикарпин оказывает ганглиолитическое действие. В сумме же действующие вещества этого растения оказывают отхаркивающее и рвотное (в больших дозах) действие. У детей трава мышатника применяется в виде настоя: детям в возрасте до 2 лет делают настой из расчета 0,1 г на 100 мл, назначая по  $\frac{1}{2}$ —1 чайной ложке 3 раза в день; детям старше 2 лет готовят настой из расчета 0,2 г на 100 мл, назначая по  $\frac{1}{2}$ —1 чайной, 1 десертной или столовой ложке 3 раза в день.

**Грудной эликсир** состоит из густого экстракта солодкового корня — 20,7; масла эфирного анисового — 0,34; аммиака водного концентрированного — 1,38; спирта этилового 90% — 20,41 мл; воды дистиллированной — до 100 мл. Назначают детям несколько раз в день столько капель на прием, сколько ребенку лет.

**Пертуссин** состоит из экстракта чабреца или тимьяна — 12 частей, калия бромиды — 1 часть, сиропа сахарного — 82 части, спирта этилового 80% — 5 частей. Назначают детям от  $\frac{1}{2}$  чайной до 1 десертной ложки 3 раза в день.

**Капли нашатырно-анисовые:** масла анисового — 2,81 г; раствора аммиака — 15 мл, спирта этилового 90% — до 100 мл. Применяют 2—3 раза в день по 1—2 капли детям до 1 года; после 1 года — столько капель, сколько лет ребенку.

**Термингидрат.** Выпускается в таблетках по 0,25 и 0,5 г, а также в таблетках с натрия гидрокарбонатом по 0,25 г. Назначают внутрь по 0,025 г на 1 год жизни 3 раза в день.

**Ацетилцистеин**, кроме разжижения мокроты и увеличения ее объема, облегчения ее выделения, уменьшает также воспалительные явления в бронхах. Применяется при повышенной вязкости мокроты у больных с СБО, осложненным инфекционным бронхитом. Выпускается в виде 20% раствора в ампулах по 5 и 10 мл для ингаляций и в виде 10% раствора в ампулах по 2 мл для инъекций. Применяется в виде ингаляций по 2...5 мл 20% раствора 3—4 раза в день (в течение 15...30 мин). Иногда препарат вводят интратрахеально: до 1 мл 20% раствора каждый час в виде медленных инстилляций. Внутримышечно вводят детям до 1 года из расчета 10...15 мг/кг 2 раза в день; старше года — по 0,5...1 мл 10% раствора 2 раза в день. Курс лечения варьирует от 3...4 дней при трахеобронхитах до 10 дней при муковисцидозе.

Специфический запах препарата может вызывать тошноту. У больных, предрасположенных к бронхоспазму, ацетилцистеин может его вызвать; необходимо при этом применять бронходилататоры. Требуется осторожность при назначении ацетилцистеина больным со склонностью к легочным кровотечениям, при заболеваниях печени и почек, нарушениях функций надпочечников. При длительном назначении препарата необходимо контролировать функцию этих органов и белки крови.

Работая с ацетилцистеином, рекомендуется избегать соприкосновения его растворов с металлами и резиной (образуются сульфиды). Смешивание ацетилцистеина с антибиотиками и протеолитическими ферментами приводит к инактивации препарата. Растворы ацетилцистеина имеют pH 6,8...7,8; они могут приобретать фиолетово-розовую окраску после вскрытия ампул, что не препятствует применению препарата. Раствор из вскрытых ампул можно использовать для ингаляций в течение 48 ч, храня его в защищенном от света месте при температуре от 0° до +5°C.

**Бромгексин.** Кроме деполимеризации мукопротеиновых и мукополисахаридных волокон мокроты, что приводит к ее разжижению, препарат оказывает отхаркивающее и слабое противокашлевое действие. Бромгексин назначают как муколитическое и отхаркивающее средство при острых и хронических бронхитах различной этиологии, при осложнении их бронхоэктазами, при инфекционно-аллергической форме бронхиальной астмы, для санации бронхиального дерева в пред- и послеоперационном периоде. Особенностью бромгексина, выгодно отличающей его от других отхаркивающих средств, является способность восстанавливать нарушения мукоцилиарного транспорта, стимулируя синтез сурфактанта.

Выпускается бромгексин в таблетках по 0,008 г и в драже по 0,004 г. Назначают его детям в возрасте 3...5 лет по 0,002 г, 6...14 лет — по 0,004 г 3 раза в день. Действие препарата начинается через 24...48 ч после начала лечения. Курс лечения — от 4 дней до 4 нед.

Препарат можно комбинировать с противомикробными и бронхорасширяющими средствами. При его применении возможны диспепсические расстройства и аллергические реакции.

**Трипсин** — эндогенный протеолитический фермент, образующийся в поджелудочной железе млекопитающих и получаемый для медицинской практики из поджелудочных желез крупного рогатого скота.

**Трипсин аморфный и химопсин** (смесь трипсина с химотрипсином) применяются только местно. **Трипсин кристаллический** используется как местно, так и парентерально.

Трипсин расщепляет молекулы белков, высокомолекулярные продукты их распада, полипептиды, однако делает он это только в некротизированных тканях и фибриновых образованиях, в вязких секретах, экссудатах, сгустках крови. В здоровых тканях фермент неактивен, так как в них есть ингибиторы трипсина.

Для ингаляций в виде аэрозоля и внутримышечно трипсин кристаллический применяют с целью облегчить удаление вязких секретов и экссудатов при различных воспалительных заболеваниях дыхательных путей. Кроме разжижения мокроты, трипсин оказывает противовоспалительное действие.

После внутримышечного введения трипсина возможно возникновение болезненности и гиперемии в месте инъекции. Нередки аллергические реакции на введение или ингаляции трипсина. Последние могут вызывать также раздражение слизистых оболочек и охриплость голоса. После ингаляций, при которых к трипсину можно добавлять бронхоспазмолитики и антибиотики, необходимо возможно более полно удалить мокроту (откашливание, отсасывание), прополоскать теплой водой рот и промыть нос.

Трипсин противопоказан при сердечной недостаточности, эмфиземе легких с дыхательной недостаточностью, декомпенсированных формах туберкулеза легких, дистрофии и широзе печени, инфекционным гепатите, доразеях почек, панкреатите, геморрагических диатезах.

Трипсин кристаллический выпускается в ампулах или герметически закрытых флаконах, содержащих по 0,005 и 0,01 г препарата. Для ингаляций 5...10 мг трипсина кристаллического растворяют в 2...3 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят в виде аэрозоля через ингаляционный аппарат. Раствор можно вводить через бронхоскоп или эндотрахеальный зонд. Внутримышечно трипсин вводят детям по 0,0025 г 1 раз в день; на курс — 6—15 инъекций. Трипсин растворяют непосредственно перед введением: 0,005 г в 1...2 мл стерильного изотонического раствора натрия хлорида

или 0,5...2% раствора новокаина, который инъецируют глубоко в верхний наружный квадрант ягодичной мышцы.

Растворы трипсина кристаллического кислоты (рН 3...5,5), они легко разрушаются в нейтральной и щелочной среде.

**Химотрипсин кристаллический** — фармакодинамика, показания к применению, способы применения, дозы, противопоказания и возможные осложнения такие же, как трипсина кристаллического.

**Рибонуклеаза аморфная** — ферментный препарат, получаемый из поджелудочной железы крупного рогатого скота. Деполимеризует рибонуклеиновую кислоту до кислоторастворимых моно- и олигонуклеотидов, рибонуклеаза способна разжижать гной, слизь, вязкую и густую мокроту. Как и трипсин, оказывает противовоспалительное действие.

Показания к использованию, осложнения, противопоказания и меры предосторожности при назначении рибонуклеазы такие же, как для трипсина кристаллического. Как и трипсин, рибонуклеаза может применяться местно, в виде аэрозолей для ингаляций, внутримышечно и внутривенно. Для ингаляций (мелкодисперсный аэрозоль) 25 мг препарата растворяют в 3...4 мл изотонического раствора хлорида натрия или 0,5% раствора новокаина. Внутримышечно вводят 5...10 мг в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия или 0,5% раствора новокаина. В день делают 1 ингаляцию или 1—2 инъекции; на курс — от 2 до 10 ингаляций или инъекций. Перед началом лечения необходимо проведение кожной пробы на чувствительность к препарату. Рибонуклеаза выпускается в ампулах или герметически закрытых флаконах по 10; 25 или 50 мг.

## СРЕДСТВА, ТОРМОЗЯЩИЕ ОСВОБОЖДЕНИЕ ТУЧНЫМИ КЛЕТКАМИ МЕДИАТОРОВ АНАФИЛАКСИИ

Препараты, относящиеся к данной группе средств, имеют главным образом профилактическое действие и используются при СБО, развивающемся при бронхиальной астме.

**Кромоллин-натрий (интал, динатрий хромогликат, ломудал)** является одним из алкалоидов средиземноморского растения амми зубная (*Ammi visnaga*); выделен в чистом виде в 1965 г.

**Фармакодинамика.** Кромоллин-натрий способен связывать кальций и, взаимодействуя с белками кальциевых каналов, «запирать» их, тормозя входение иона в тучные клетки и блокируя таким образом запуск немедленной аллергической реакции. Кроме того, кромоллин-натрий, как и глюкокортикоиды (см. выше), препятствует клеточной инфильтрации слизистой оболочки бронхов и формированию задержанной аллергической реакции как основы СБО. Эффекты препарата максимально выражены при аллергическом (атопическом) варианте СБО; его эффективность меньше или отсутствует при инфекционном СБО.

Кромоллин-натрий оказывает свое действие только тогда, когда его прием предшествует (не менее чем на 15 мин) воздействию аллергена или неаллергического провоцирующего фактора. Стабильное улучшение состояния больных, существенное уменьшение числа или прекращения приступов бронхиальной астмы отмечаются после 2...4 нед приема препарата. Такой эффект наблюдают у 50...60% больных. Назначение кромоллина-натрия больным, принимающим глюкокортикоиды, позволяет в 50% случаев прекратить их прием, а в 50% — существенно снизить дозу гормонов препарата.

Кромоллин-натрий дает лечебный эффект у 80...90% детей с аллергическим ринитом. Для этого его вводят в носовые ходы в виде аэрозоля 2...4% водного раствора каждые 3 ч либо назначают путем инсуффляции или электрофореза.

**Фармакокинетика.** При приеме внутрь всасывается менее 1% дозы кромоллина-натрия. Применение специального турбонизатора (спинхалер) для введения в дыхательные пути порошка кромоллина-натрия позволяет использовать около 75% содержимого капсулы. Всего 10% препарата достигает периферических дыхательных путей. Остальная часть оседает на слизистой полости рта, глотки, заглатывается и, не всасываясь практически, выводится с калом. Всосавшаяся часть кромоллина-натрия в организме не подвергается биотрансформации и выводится в неизменном виде с мочой и желчью. Период полувыведения препарата составляет 46...99 мин.

Профилактический эффект кромоллина-натрия сохраняется 4...6 ч. Максимальная эффективность отмечается в первые 2 ч после ингаляции.

**Оценка эффективности** препарата производится по состоянию больного, частоте приступов астмы, требуемым дозам кортикостероидов и т. д. с учетом сведений о скорости развития терапевтического эффекта кромоллина-натрия.

**Взаимодействие.** Препарат можно сочетать со всеми фармакологическими средствами, применяемыми для профилактики СБО. Комбинация кромоллина-натрия с бекламетазоном дипропионатом считается целесообразной.

**Нежелательные эффекты.** Кромоллин-натрий нетоксичен, может применяться годами без опасности развития привыкания или зависимости. Нежелательные реакции на препарат связаны с его раздражающим действием на слизистую и проявляются першением и сухостью в горле, кашлем. Эти эффекты кромоллина-натрия можно предупредить, если выпить после ингаляции несколько глотков теплой воды. Иногда ингаляция препарата может сопровождаться бронхоспазмом, его предупреждают предварительным ингалированием бронхоспазмолитиков у таких больных. Описаны следующие редкие нежелательные реакции на кромоллин-натрий: дерматиты, миозиты, гастроэнтериты, аллергические реакции.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Кромоллин-натрий выпускается в виде порошка в капсулах для ингаляций, содержащих по

0,02 г препарата. Ингалирование производят 4—6 раз в сутки с помощью специального карманного турбоингалятора — спиналера. Для опорожнения капсулы требуются 2—4 энергичных вдоха, в связи с чем препарат применяют у детей старше 4 лет.

**Кетотифен (задитен).** Фармакодинамика. Так же, как кромолин-натрий, кетотифен блокирует кальциевые каналы в мембранах тучных клеток, стабилизирует их, уменьшает выход медиаторов анафилаксии. В механизме действия кетотифена есть и существенные отличия от кромолина-натрия. Кетотифен является довольно сильным блокоматором  $H_1$ -гистаминовых рецепторов, сравнимым по эффективности с тавегилом. Кетотифен в одинаковой степени предупреждает бронхоспазм, вызванный аллергенами и неспецифическими провоцирующими факторами. Препарат эффективен (как и кромолин) лишь в тех случаях, когда его прием предшествует бронхоспазмизирующему воздействию. Кетотифен, как и кромолин-натрий, применяется для предупреждения приступов бронхиальной астмы. Он эффективен при сочетаниях СБО с внегочными проявлениями аллергии. Кетотифен назначают и в остром периоде СБО с продолжением курса в периоде ремиссии. Следует отметить, что отчетливый терапевтический эффект при назначении кетотифена развивается через 10...12 нед приема препарата.

**Фармакокинетика.** Кетотифен хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, что является существенным преимуществом перед кромолином-натрием. Терапевтическая концентрация препарата сохраняется в течение 12 ч после его приема. Кетотифен биотрансформируется в печени путем глюкуронидации и диметилирования. Метаболиты примерно в одинаковых количествах выводятся с мочой и желчью.

**Оценка эффективности и взаимодействия** — см. «Кромолин-натрий».

**Нежелательные эффекты.** Кетотифен может оказывать седативное действие и усиливать эффект препаратов, угнетающих центральную нервную систему. Описаны тромбоцитопении, возникающие при лечении кетотифеном. Препарат не следует назначать беременным.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Кетотифен выпускают в капсулах и таблетках по 0,001 г и в виде сиропа, содержащего 0,2 мг в 1 мл. Препарат назначают 2 раза в день во время еды: взрослым и детям старше 14 лет по 1...2 мг; детям младшего возраста — из расчета примерно 0,025 мг/кг 2 раза в день.

**$H_1$ -Гистаминолитики.** Фармакодинамика. Эти препараты являются конкурентными антагонистами гистамина, освобождаемого тучными клетками. Необходимо подчеркнуть, что сродство специфических гистаминовых рецепторов к гистамину (в данном разделе речь идет о рецепторах I типа, или  $H_1$ -рецепторах) значительно выше, чем к синтетическим препаратам — антагонистам гистамина, блокирующим гистаминовые рецепторы. Именно поэтому  $H_1$ -гистаминолитики, применяемые при разных вариантах немедленных аллергических реакций,

в патогенезе которых играет роль и гистамин, особенно эффективны, если используются для предупреждения этих реакций. Если же аллергическая реакция уже развилась или возникли первые ее проявления, то гистаминолитики препятствуют развитию эффектов новых порций выделяемого гистамина. Они не вытесняют гистамин, связавшийся с рецепторами; они блокируют не занятые медиатором рецепторы или таковые, освобожденные гистамином.

Назначение  $H_1$ -гистаминолитиков при СБО не является основным лечебным мероприятием, не имеет самостоятельного значения. Они используются в комбинации с бронхоспазмолитиками и другими описанными выше препаратами, если есть признаки существенной роли гистамина в происхождении СБО. Об этом свидетельствует высокое содержание эозинофилов в крови и секретах, положительные провокационные ингаляционные и гиперергические кожные пробы с гистамином. Назначение  $H_1$ -гистаминолитиков преследует цель предупредить и уменьшить такие эффекты гистамина, как бронхоспазм и отек слизистой бронхов, вызванный расширением и повышением проницаемости сосудов. Группа  $H_1$ -гистаминолитиков приведена ниже (в сравнительном плане представлены основные фармакологические эффекты этих препаратов):

Препарат	Противо- аллергиче- ское дейст- вие	Седатив- ное дейст- вие	м-Холино- литическое действие
Димедрол	2+	2+	2+
Дипразин (пипольфен)	4+	3+	2+
Супрастин	2+	+	—
Диазолин	+	—	—
Тавегил	3+	+	+
Фенкарбол	2+	—	—

Если бронхоспазмолитический и противоотечный эффект  $H_1$ -гистаминолитиков является в данном случае лечебным, то седативный (угнетение центральной нервной системы) и м-холинолитический (атропиноподобный: сгущение секрета в дыхательных путях и др.) эффекты являются нежелательными. Чем препарат сильнее, как противоаллергический, чем слабее при этом его седативное и м-холинолитическое действие, тем он выгоднее при СБО.

Кроме приведенных выше общих почти для всех гистаминолитиков фармакологических эффектов, отдельным представителям группы свойственны и другие эффекты, лежащие в основе их лечебного или нежелательного действия. Так, димедрол и дипразин обладают местноанестезирующим эффектом, усиливая действие местных анестетиков и вызывая кратковременное онемение слизистой оболочки полости рта при приеме внутрь. Эти же препараты оказывают противорвотное действие и применяются при морской и воздушной болезни. Димедрол может блокировать передачу возбуждения в вегетативных ганглиях и в связи с этим ослабляет гладкомышечные органы. Дипразин —

представитель группы фенотиазинов — является адренолитиком, он способен снижать артериальное давление при внутривенном введении. Фенкарол не только блокирует  $H_1$ -гистаминовые рецепторы, но и уменьшает содержание гистамина в тканях, так как повышает активность диаминооксидазы — фермента, инактивирующего гистамин.

**Фармакокинетика.** Все представители группы  $H_1$ -гистаминолитиков хорошо всасываются при приеме внутрь, однако их биодоступность не достигает высоких цифр, так как препараты подвергаются биотрансформации в печени до попадания в системный кровоток («метаболизм первого прохождения») через печень — см. гл. 1). В связи с этим для получения быстрого и сильного эффекта предпочтительным является внутримышечное или внутривенное введение препаратов. При приеме гистаминолитиков внутрь эффект развивается через 15...30 мин, достигает максимума через 1...2 ч (при назначении через рот димедрола его концентрация достигает максимальной величины через 2 ч после приема, сохраняется на максимальном уровне около 2 ч, затем снижается). Терапевтические концентрации гистаминолитиков поддерживаются 4...6 ч; исключением является тавегил: его терапевтический уровень в крови сохраняется 8...12 ч. На примере димедрола, фармакокинетика которого изучена наиболее подробно, можно сопоставить длительность периода полувыведения препарата (4...10 ч) и время поддержания его терапевтической концентрации в плазме крови (4...6 ч): для димедрола они очень близки.

Биологический период полувыведения гистаминолитиков длительнее, чем плазматический, и равен 1...2 сут. Они хорошо проникают в ткани, ГЭБ легко преодолевают димедрол и дипразин, хуже — супрастин и тавегил, практически не попадают в мозг диазолин и фенкарол.

Элиминация гистаминолитиков осуществляется за счет биотрансформации в печени (метилирование, образование N-оксидов) и экскреции неактивных метаболитов с мочой и желчью. Препараты почти не выводятся в неизмененном виде. Димедрол и супрастин являются индукторами печеночных ферментов и ускоряют собственную биотрансформацию и биотрансформацию других лекарственных веществ.

**Оценка эффективности и безопасности** гистаминолитиков производится по изменению состояния больных с учетом лечебных эффектов и нежелательных реакций препаратов.

**Взаимодействие.** Димедрол, дипразин, супрастин и тавегил потенцируют действие спазмолитических средств, нейролептиков, средств для наркоза и других препаратов, угнетающих центральную нервную систему. Димедрол, дипразин и тавегил (значительно слабее) усиливают эффекты холинолитиков и, уменьшая (как холиноблокаторы) моторику желудочно-кишечного тракта, оказывают существенное влияние на всасывание одновременно назначаемых лекарств. Так, всасывание лекарств, медленно поступающих в кровь из просвета кишечной

трубки, ухудшается (например, непрямыми антикоагулянтами — кумаринами). Быстро всасывающиеся препараты осуществляют этот процесс, как правило, хуже (например, парацетамол). Следует еще раз напомнить, что димедрол и супрастин — индукторы микросомальных ферментов гепатоцитов — ускоряют биотрансформацию лекарств, укорачивая и ослабляя их эффекты.

**Нежелательные эффекты.** Угнетение центральной нервной системы при приеме терапевтических доз препаратов характерно для дипразина и димедрола, реже — для супрастина и тавегила. При назначении фенкарала этот эффект наблюдается только у больных с повышенной чувствительностью к препарату. Диазолин не свойствен этот эффект. У детей младшего возраста после приема гистаминолитиков иногда возникает, наоборот, возбуждение, бессонница, тремор.

Большинство гистаминолитиков раздражают слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, вызывая тошноту, боли в эпигастриальной области, диспепсию. Особенно это характерно для дипразина, диазолина, фенкарала (эти препараты назначают после еды).

Димедрол, супрастин, дипразин, реже — тавегил, могут вызвать сухость во рту, по-видимому, из-за м-холинолитического действия. Этот эффект обуславливает и сгущение секрета в дыхательных путях и носоглотке, что затрудняет его удаление.

При внутривенном введении дипразина нередко наблюдается снижение артериального давления из-за адренолитического действия препарата.

При назначении препаратов более чем 7...10 дней они могут сами быть причиной аллергических реакций (лекарственной аллергии).

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Димедрол выпускают в порошке, таблетках по 0,02; 0,03 и 0,05 г, в свечах по 0,005, 0,01; 0,015 и 0,02 г (об использовании лекарственных средств в свечах у детей см. гл. 1), палочках с димедролом по 0,05 г (для введения в нос при аллергических ринитах, риносинусопатиях), ампулах и шприц-тюбиках по 1 мл 1% раствора.

Исходя из времени поддержания терапевтической концентрации в плазме крови после приема гистаминолитиков — 4...6 ч (исключая тавегил), суточная доза препаратов этой группы, в том числе димедрола, должна делиться на 4 приема. Димедрол назначают детям внутрь во время еды в суточной дозе: до 1 года — 0,006...0,016 г; 1...5 лет — 0,016...0,044 г, 6...12 лет — 0,044...0,1 г.

Инъекции димедрола производят внутримышечно и внутривенно (капельно); подкожно препарат не вводят из-за раздражающего действия. Разовые инъекционные дозы обычно совпадают с таковыми, назначаемыми внутрь, однако надо учитывать, что при инъекциях создаются значительно более высокие концентрации препарата в крови, чем при приеме внутрь, так как его биодоступность у некоторых больных не превышает 50%.

Дипразин выпускают в таблетках по 0,025 г препарата с покрытием желтого цвета и в таблетках для детей по 0,005 и 0,01 г с покрытием белого цвета; в драже по 0,025 и 0,05 г; в ампулах, содержащих по 2 мл 2,5% раствора.

Назначают внутрь (после еды) в суточной дозе детям 1...2 лет — 0,008...0,01 г; 3...4 лет — 0,016 г; 5...6 лет — 0,024...0,03 г; 7...9 лет — 0,03 г; 10...14 лет — 0,044 г. Суточную дозу желательно давать в 4 приема.

Инъекции дипразина, как и димедрола, производят внутримышечно и внутривенно.

Супрастин выпускают в таблетках по 0,025 г и в ампулах по 1 мл 2% раствора.

Детям супрастин назначают внутрь (во время еды) и внутримышечно или внутривенно в таких же дозах, как димедрол.

Диазолин выпускают в порошке и драже по 0,05 и 0,1 г. Назначают после еды по 0,02...0,15 г в сутки в зависимости от возраста ребенка.

Тавегил выпускают в таблетках, содержащих по 0,001 г основания препарата, и в ампулах по 2 мл, содержащих по 0,002 г основания препарата. Назначают внутрь во время еды детям 6...12 лет по  $\frac{1}{2}$  — 1 таблетке 2 раза в день. Инъекции тавегила производят внутримышечно или подкожно в суточной дозе 0,025 мг/кг, разделив ее на 2 введения.

Фенкарол выпускают в порошке и таблетках по 0,025 г. Назначают после еды в суточной дозе: до 3 лет — 0,01...0,015 г; 3...7 лет — 0,02 г; 7...12 лет — 0,03...0,045 г; старше 12 лет — 0,05...0,075 г. Суточную дозу рекомендуют делить на 4 приема.

## **СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ДЫХАНИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ**

Лекарственные средства, применяемые для профилактики и лечения респираторного дистресса у недоношенных новорожденных. В отечественной литературе вместо термина «респираторный дистресс» чаще используют термин «синдром дыхательных расстройств» (СДР). Существует много внелегочных (диафрагмальная грыжа, врожденные пороки сердца) и легочных (пневмопатии, пороки развития легких) причин дыхательных расстройств (ДР). Медикаментозное, хирургическое и другие виды воздействия на эти причины одновременно являются и лечением ДР. Однако среди пневмопатий у недоношенных новорожденных наиболее часто встречается болезнь гиалиновых мембран (БГМ), или «идиопатический респираторный дистресс-синдром», который требует специфического лечения в связи с особенностями патогенеза. Развитие БГМ связано прежде всего с дефицитом синтеза в легких сурфактанта — поверхностно-активного вещества, препятствующего слипанию альвеолярных мембран в момент выдоха.

Для стимуляции синтеза сурфактанта применяют глюкокортикоиды, этимизол, препара-

ты гормонов щитовидной железы,  $\beta$ -АМ, бромгексин, теофиллин. Если опыт использования глюкокортикоидов и этимизола достаточно широк и рекомендации режимов их применения вполне конкретны, то использование тиреоидных гормонов и бромгексина требует дальнейшего изучения. Что касается  $\beta$ -АМ, то известно, что их назначение для задержки родов усиливает стимулирующее действие глюкокортикоидов на синтез сурфактанта. Установлено, что теофиллин: а) улучшает фетоплацентарный кровоток, ликвидирова гипоксию плода, являющуюся одной из причин нарушения синтеза сурфактанта; б) непосредственно стимулирует синтез сурфактанта.

Глюкокортикоиды. *Фармакодинамика.* Воздействуя на соответствующие рецепторы альвеолярных клеток II типа, глюкокортикоиды усиливают образование в них сурфактанта. Назначение этих препаратов детям, у которых уже возник СДР как проявление БГМ, не дает эффекта. Для синтеза достаточного количества сурфактанта в легких необходимы 24...48 ч между введением глюкокортикоидов и родами. Развитию эффекта стероидов препятствует инсулин. Чем больше степень недоношенности ребенка, тем сильнее выражен эффект глюкокортикоидов. Он более выражен у девочек, чем у мальчиков.

*Критерии оценки эффективности.* Для решения вопроса о степени зрелости легких, о целесообразности и эффективности применения глюкокортикоидов и других препаратов, стимулирующих синтез сурфактанта, используется анализ фосфолипидного состава околоплодных вод (соотношение сфингомиелина и лецитина, содержание фосфатидилинозитола или фосфатидилглицерола, концентрация лецитина), тромбоцитарной активности, оптической плотности их и «пенного» теста.

*Нежелательные эффекты.* Введение глюкокортикоидов может привести к снижению уровня в плазме крови матери и новорожденного ребенка альдостерона, кортизона, гидрокортизона, прогестерона и других стероидов. В связи с этим у матери и ребенка необходимо тщательно контролировать водно-электролитный баланс.

Есть катamnестические данные (5 лет), что использование до родов глюкокортикоидов для профилактики СДР не привело к каким-либо особенностям в физическом и психомоторном развитии детей.

*Дозы и режим введения.* Существуют следующие апробированные режимы использования глюкокортикоидов: бетаметазон — 2 раза внутримышечно по 6 или 12 мг с перерывом в 24 ч; дексаметазон — внутримышечно ежедневно в течение 3 дней (1 раз в день по 12 мг) или внутривенно однократно 25 мг; преднизолон — внутривенно ежедневно в течение 3 дней по 60...100 мг. Если роды не наступили, то через 10 дней введение глюкокортикоидов повторяют.

Одновременно с глюкокортикоидами назначают вещества, подавляющие сократительную активность матки ( $\beta$ -АМ, магния сульфат и др.).

**Этимизол. Фармакодинамика.** Являясь производным ксантинов, обладает разносторонним влиянием на центральную нервную систему, в частности стимулирует секрецию кортиколиберина в гипоталамусе, в гипофизе — АКТГ и (через него) глюкокортикоидов. Этимизол используют как для пренатальной профилактики СДР, так и для поддержания влияния глюкокортикоидов на синтез сурфактанта в легких. Иногда этимизол применяют для стимуляции дыхания у недоношенных детей и детей, родившихся в асфиксии, так как он, активируя ретикулярную формацию ствола мозга, повышает активность дыхательного центра.

**Нежелательные эффекты.** Есть данные, что этимизол в дозе 1 мг/кг может существенно ослаблять сокращения миокарда, снижать среднее и гемодинамическое артериальное давление и повышать диастолическое давление, чем усиливает тканевую гипоксию у детей, родившихся в асфиксии. Эту нежелательную реакцию миокарда на этимизол можно ослабить назначением кокарбоксилазы. При приеме этимизола внутри иногда наблюдаются тошнота, диспепсические явления. Описано возникновение беспокойства, нарушений сна, головокружений.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Этимизол выпускают в порошке, таблетках по 0,1 г, в ампулах по 3 или 5 мл 1% или 1,5% раствора.

С целью пренатальной профилактики СДР женщинам с угрозой прерывания беременности на сроке 28...35 нед рекомендуют введение этимизола в течение 6...7 дней либо внутривенно капательно 1 раз в день 2 мл 1,5% раствора в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида, либо внутрь по  $\frac{1}{4}$  таблетки 2 раза в день.

Для поддержания стимулирующего влияния глюкокортикоидов на синтез сурфактанта недоношенным детям вводят этимизол внутримышечно в дозе 0,2...1 мг/кг 1—3 раза в сутки в течение 2...3 дней.

**Средства, используемые при апноэ у недоношенных детей.** Для лечения апноэ у недоношенных новорожденных применяют как лекарственные методы терапии (вдыхание воздуха, содержащего 25...30% увлажненного  $O_2$ , тактильная стимуляция и др.), так и лекарственные средства, в частности метилксантины: теofilлин (зуфиллин) и кофеин.

**Фармакодинамика.** Механизм терапевтического действия ксантинов при апноэ у недоношенных детей не совсем ясен. Возможно, играет роль их стимулирующее действие на дыхательный центр, хотя оно проявляется при введении высоких доз ксантинов — 10...12 мг/(кг·сут) для теofilлина. Не исключено, что теofilлин и кофеин изменяют физиологические характеристики сна: хотя остается преобладание «парадоксальной» фазы сна, но уменьшается тормозящее влияние нисходящей системы ретикулярной формации ствола мозга на те его структуры, которые регулируют частоту дыхания.

Помимо устранения апноэ, ксантины (после введения относительно высоких доз) увеличивают частоту дыхания, устраняют альвеолярную

гиповентиляцию, типичную для недоношенных, улучшают показатели газов крови и снижают рН, увеличивают минутный объем вентиляции. Перечисленные эффекты развиваются постепенно, становясь наиболее выраженными к концу 1...2 сут лечения. Необходимая длительность терапии колеблется от 2 дней до месяца и более.

**Теофиллин** (см. выше). **Фармакокинетика.** После приема теofilлина внутрь до кормления недоношенного ребенка усваивается около 80% дозы; кормление снижает всасывание препарата. Скорость и степень всасывания теofilлина, а следовательно, и величины концентраций в крови существенно колеблются у разных детей, поэтому препарат предпочитают вводить внутривенно.

У недоношенных новорожденных связывание теofilлина с белками плазмы крови (около 36%) ниже, чем у старших детей и взрослых (около 54%). Это приводит к созданию в крови большей свободной (активной) фракции и, по-видимому, является причиной развития фармакологического эффекта (ликвидации эпизодов апноэ) при использовании меньших доз теofilлина и создании меньших концентраций в плазме крови (3...4 мг/мл — по некоторым авторам), чем те, которые требуются для получения лечебного эффекта при бронхиальной астме у детей старше 1,5...2 лет (10...20 мг/мл).

У недоношенных детей теofilлин мало биотрансформируется в печени: 90% принятой дозы препарата выводится с мочой в неизменном виде. Скорость элиминации теofilлина у недоношенных новорожденных значительно меньше, чем у более зрелых детей (см. табл. 20), что создает опасность кумуляции препарата при повторном введении (о кумуляции кофеина, образующегося из теofilлина, см. выше).

**Оценку эффективности и безопасности** теofilлина лучше всего проводить путем мониторингового наблюдения за функциями дыхательной системы недоношенного новорожденного, измерения  $P_{O_2}$  и  $P_{CO_2}$  крови, а также регистрации известных симптомов интоксикации ксантинами (см. выше).

**Дозы и режим введения.** Существуют разные рекомендации дозирования теofilлина для ликвидации эпизодов апноэ у недоношенных детей: 1) внутривенное капальное (за 30...45 мин) введение насыщающей дозы теofilлина — 5,5...6 мг/кг (6,6...7,2 мг/кг зуфиллина), затем введение 1 мг/кг каждые 8 ч или 2 мг/кг каждые 12 ч (внутривенно); 2) внутривенное капальное введение 10...11,5 мг/кг зуфиллина (аминофиллина), затем 2...3 мг/кг препарата каждые 12 ч через рот; 3) введение 2,5 мг/кг теofilлина через назогастральную трубку, затем назначение через рот поддерживающей дозы препарата — 2 мг/(кг·сут), разделенной на 3 приема.

При указанных режимах введения теofilлина создаются разные концентрации его в плазме крови, соответственно: 8...10, около 7 и 3...4 мг/л. Все они, по мнению рекомендующих их авторов, являются эффективными концентрациями.

**Кофеин. Фармакокинетика.** Кофеин полностью и быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальные концентрации его создаются через 30 мин после приема и сохраняются около 2 ч. Они близки к таковым после внутривенного введения кофеина.

В течение первых 3 мес жизни биотрансформация кофеина осуществляется значительно хуже, чем у более старших детей и взрослых: у новорожденных с мочой выводится более 85% принятой дозы кофеина в неизменном виде, у взрослых — лишь 2%. Период полувыведения препарата составляет у недоношенных новорожденных  $102.9 \pm 17.9$  ч; у доношенных — около 80 ч; у грудных детей 1...2,5 мес — 26,3 ч.

**Нежелательные эффекты** от кофеина возникают при его передозировке или повышенной чувствительности ребенка к метилксантинам. Они сходны с таковыми, наблюдаемыми при использовании теofilлина: беспокойство, тахипноэ, тахикардия, тремор, усиление рефлексов и др.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Кофеин-бензоат натрия и кофеина салицилат не рекомендуют назначать новорожденным, так как эти препараты уменьшают связывание билирубина с белками плазмы крови. Безопасен в этом отношении кофеина цитрат, который можно получить, смешав равные по массе части кофеина-основания и лимонной кислоты. Эта смесь хорошо растворяется в воде и стерилизуется кипячением.

Устранение апноэ достигается, назначая вначале насыщающую дозу кофеина-основания — 10 мг/кг внутривенно или через рот (эта доза соответствует 20 мг/кг кофеина цитрата), затем переходят на введение поддерживающей дозы — 2,5 мг/кг, назначая ее внутривенно или внутрь 1 раз в сутки, причем первую поддерживающую дозу вводят через 24...48 ч после насыщающей. Такой режим использования кофеина позволяет создать в плазме крови терапевтическую концентрацию препарата, равную у разных детей 7...20 мкг/мл. Следует подчеркнуть наличие у кофеина значительно более широкого терапевтического диапазона, чем у теofilлина: признаки интоксикации кофеином возникают при его содержании в плазме крови в концентрациях 50 мкг/мл и выше.

### **СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ОСТРОМ СТЕНОЗИРУЮЩЕМ ЛАРИНГОТРАХЕИТЕ (ОСЛТ)**

Дифференцированное применение лекарственной терапии при ОСЛТ зависит от характера процессов, лежащих в основе развития стеноза, и деления ОСЛТ на формы по этиопатогенетическому принципу. ОСЛТ бывает инфекционной и аллергической природы.

Аллергический вариант ОСЛТ обычно является следствием воспалительного отека подвязочного пространства в ответ на разрешающий контакт с «виновным» аллергеном (пища, медикаменты, шерсть, пыль и др.).

При инфекционном варианте ОСЛТ различают 3 типа процессов, ведущих к развитию стеноза:

1) воспалительный процесс в гортани, трахее и примыкающих к ней крупных бронхах с возникновением в их стенке (в слизистой оболочке) отека и отечно-инфильтративных изменений;

2) обтурация воспалительным секретом (слизь, гной, корки, фибриновые пленки) просвета гортани, трахеи, крупных бронхов;

3) рефлекторный спазм гортани.

Существует следующее деление ОСЛТ инфекционной природы: 1) катаральная форма (вирусная инфекция, отек подвязочного пространства); 2) отечно-инфильтративная форма (вирусно-бактериальная инфекция, отек и инфильтрация слизистой оболочки, слизистогнойное отделяемое в просвете дыхательных путей); 3) гнойно-фибринозная форма (то же, что при отечно-инфильтративной, но с нарушением эвакуации гнойно-фибринозного экссудата, с геморрагиями в слизистой трахеи и бронхов); 4) язвенно-некротическая форма.

**Средства, применяемые для ликвидации воспалительного процесса при ОСЛТ.** Глюкокортикоиды (см. выше) не применяют при стенозе I степени. При стенозе II степени, возникшем как проявление катаральной (отек слизистой оболочки подвязочного пространства) или отечно-инфильтративной формы ОСЛТ, вводят внутримышечно преднизолол (1...2 мг/кг). Хороший лечебный эффект от первого введения препарата позволяет инцидировать его повторно в течение первых суток заболевания, не превышая суточной дозы 3...4 мг/кг. Если первое введение не дало результата или он оказался слабым, повторное назначение преднизолола целесообразно, так как в патогенезе стеноза преобладают не отечные, а инфильтративные изменения слизистой дыхательных путей. При стенозе II степени, являющемся проявлением аллергического ОСЛТ, преднизолол вводят, как указано выше. Стеноз III степени, связанный с отечно-инфильтративными изменениями слизистой подвязочного пространства, является показанием к однократному введению преднизолола (до 3 мг/кг внутримышечно) как средства неотложной помощи для уменьшения отека компонента процесса.

Глюкокортикоиды противопоказаны при бактериальном характере процесса и отсутствии отека слизистой оболочки верхних дыхательных путей, как это имеет место при обтурационных вариантах стеноза.

Гистаминолитики (тавегил, супрастин — см. выше) широко используют для лечения стеноза I—II степени, возникшего в связи с развитием аллергического ОСЛТ. Однако при инфекционном (вирусном, вирусно-бактериальном) процессе гистамин не является существенным фактором патогенеза отека слизистой дыхательных путей. Учитывая, что большинство блокаторов  $H_1$ -рецепторов обладают и м-холинолитической активностью, что усугубляет обструкцию дыхательных путей вяз-

ким секретом, к введению гистаминолитиков при вирусно-бактериальной этиологии ОСЛТ следует относиться сдержанно.

Эфедрин (см. выше), являясь непрямым адреномиметиком, оказывает сосудосуживающее действие и благодаря этому способен уменьшать отек слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Однако увеличение потребности миокарда в  $O_2$  исключает использование эфедрина при декомпенсированных степенях (III—IV) стеноза.

Фуросемид (см. гл. 9) может быть использован при катаральной (отечной) и отечно-инфильтративной формах стеноза (II—IV степень) в небольших дозах (0,5...1 мг/кг) и обязательно на фоне активной аэрозольтерапии, предупреждающей обтурацию просвета дыхательных путей вязким секретом и корками, так как параллельно с уменьшением отека фуросемид способствует сгущению секрета. Мочегонные средства противопоказаны при обтурационных формах развития стеноза.

Эуфиллин (см. выше) может быть использован только при сочетании ОСЛТ с выраженным бронхообструктивным синдромом. Это связано с тем, что эуфиллин (теофиллин) оказывает слабое противоотечное действие при инфекционной (не аллергической) природе патологического процесса, не ликвидирует спазм мышц гортани, а уменьшение им повышенного сопротивления сосудов малого круга кровообращения, имеющего компенсаторный характер, не рассматривают как положительный факт в данной ситуации.

Ингаляционная терапия производится с помощью обычных пневматических ингаляторов,

дающих среднюю степень дисперсности ингалируемых частиц, которые остаются в верхних дыхательных путях. Температура ингалируемых растворов должна быть комнатной, в них включают эфедрин и гидрокортизон.

Средства, применяемые для уменьшения обтурации секретом верхних дыхательных путей. Избыточное образование секрета, постепенно приобретающего фибринозно-гнойный характер, неразрывно связано с присоединением к вирусной инфекции бактериальной флоры. В связи с этим при инфильтративном, фибринозном, а тем более гнойно-фибринозном характере процесса назначение антибиотиков необходимо с момента постановки диагноза. На догоспитальном этапе развитие бактериального процесса связано, как правило, с кокковой флорой. В связи с этим вполне достаточным оказывается выбор бензилпенициллина для внутримышечных инъекций в суточной дозе 100...300 тыс. ЕД на 1 кг массы тела больного. Тяжелое течение или затягивание заболевания может быть связано с наличием грамотрицательной флоры или смешанной инфекции в дыхательных путях, что требует назначения антибиотиков более широкого спектра действия: полусинтетических пенициллинов (ампициллин, карбенициллин — последний при подозрении на наличие палочки синезеленого гноя) или цефалоспоринов и комбинирования их с аминогликозидами антибиотиками (см. гл. 16).

Ингаляционная терапия включает в себя ингаляции теплых растворов, содержащих муколитические средства, в том числе ферментные препараты (см. выше).

## ПРЕПАРАТЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ УВЕЛИЧЕНИИ АКТИВНОСТИ КИСЛОТНО-ПЕПТИЧЕСКОГО ФАКТОРА

В основе синдрома лежит увеличение продукции соляной кислоты обкладочными клетками желудка, следствием чего является повышение активности пепсина — экскрета главных клеток слизистой оболочки желудка. Существует несколько факторов и биологических активных веществ, которые регулируют секрецию HCl, увеличивая или уменьшая ее. Чрезмерное действие первых или недостаточное — вторых способствует гиперсекреции HCl.

Усиливают продукцию и выделение HCl: поступление в просвет желудка пищи или другие причины, ведущие к его растяжению; пища и растяжение желудка приводят также к увеличению секреции гастрина — пептида, выделяемого G-клетками антральной (в основном) части желудка. Секрецию гастрина стимулируют также пептиды, сходные по структуре с бомбезином, выделяемыми из кожи земноводных. Гастрин и бомбезиноподобные пептиды слизистой оболочки желудка также усиливают секрецию HCl. Выделение последней стимулируют ацетилхолин и гистамин.

Тормозят продукцию и выделение HCl ионы H и соматостатин (они угнетают и секрецию гастрина), эритроглокагон, нейротензин, вазоактивный тоникокинетический пептид, гормон, вызывающий тиреотропин.

Увеличение образования и выделения HCl приводит к возрастанию активности пепсина, уменьшению продукции муцина — основного компонента слизи, которая покрывает слизистую оболочку желудка и кишечника и защищает ее от механических и химических повреждений. Гиперакцидность, увеличение активности пепсина и недостаток муцина predisполагают к повреждению слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (воспаление, эрозия, язва).

Для патогенетической терапии синдрома увеличения активности кислотно-пептического фактора используют следующие группы лекарственных средств:

- препараты, нейтрализующие HCl;
- препараты, снижающие продукцию HCl;
- препараты, защищающие слизистую оболочку от механического и химического повреждения;
- препараты, активирующие процесс регенерации слизистой оболочки.

**Препараты, нейтрализующие HCl, — антациды.** Нейтрализация HCl оказывает лечебный эффект при наличии пептической язвы в желудке или в двенадцатиперстной кишке в связи с тем, что, во-первых, снижает прямое раздражающее действие HCl на слизистую обо-

лочку, а, во-вторых, уменьшение кислотности приводит к торможению агрессивности пепсина, снижению вызываемого им протеолиза. Особенно резко падает пептическая активность желудочного сока, если величина pH желудочного содержимого превышает 4. При pH 5 пепсин неактивен.

Антациды, являясь слабыми основаниями, снижают кислотность желудочного сока, ионизируя HCl. К антацидам относятся натрия гидрокарбонат, кальция карбонат, алюминия и магния гидроксиды и магния окись, используемые в разных лекарственных формах и в разных сочетаниях.

Принято различать *системные* и *несистемные* антациды. К первым относится натрия гидрокарбонат; ко вторым — остальные перечисленные выше антациды.

Натрия гидрокарбонат является хорошо растворимым соединением, быстро реагирующим в желудке с HCl:



Вследствие хорошей растворимости натрия гидрокарбонат легко всасывается из кишечника и может, хотя и редко, способствовать развитию системного алкалоза, проявляющегося ухудшением аппетита, тошнотой, рвотой, слабостью, болями в животе, спазмами мышц и судорогами (алкалоз сопровождается снижением ионизированной фракции кальция в крови). К возникновению алкалоза приводит не только хорошее всасывание этого вещества. Дело в том, что HCl желудочного сока частично нейтрализуется в верхнем отделе тонкого кишечника гидрокарбонатами сока поджелудочной железы, а частично всасывается здесь. При назначении антацидов именно они нейтрализуют HCl с образованием солей, которые в разной степени реагируют с гидрокарбонатами панкреатического сока. Натрия хлорид, образующийся при взаимодействии в кишечнике натрия гидрокарбоната с HCl, очень плохо вступает в реакцию с гидрокарбонатами сока поджелудочной железы; количество последних и всасывание их возрастает, что способствует развитию алкалоза. Особенно быстро алкалоз может возникнуть при нарушении функции почек у взрослых и детей, а также у детей первых лет жизни, у которых почки хуже справляются с дополнительными нагрузками, требующимися для сохранения гомеостаза. Кроме того, экскреция дополнительных количеств гидрокарбоната приводит к осалчиванию мочи, а это predisполагает к развитию фосфатного нефролитиаза. Следует также отметить, что, хотя натрия гидрокарбонат действует быстро, его эффект короток и более слаб, чем у других антацидов. Образующаяся при его реакции с HCl углекислота растягивает желудок, что опасно при наличии язвы, глубоко проникаю-

щей в его стенку. Прием натрия гидрокарбоната может сопровождаться развитием синдрома «отдачи». Он состоит в том, что быстрое повышение рН в желудке приводит к активации уже упоминавшихся G-клеток антральной части желудка, продуцирующих гастрин. Последний стимулирует продукцию HCl, что приводит к развитию гиперацидности после прекращения действия антацида. В связи со скачаньем натрия гидрокарбонат редко применяется в педиатрической практике.

**Несистемные антациды.** Хлориды кальция, магния и алюминия, образующиеся при реакции с HCl соответственно кальция карбоната, магния и алюминия гидроксидов, магния окиси (см. ниже), реагируют с гидрокарбонатами сока поджелудочной железы, снижая их количество и препятствуя развитию алкалоза. Кроме того, эти антациды значительно хуже, чем натрия гидрокарбонат, всасываются из просвета желудочно-кишечного тракта.

Эффективность антацидов зависит от силы их нейтрализующего действия, времени приема по отношению к приему пищи, от уровня секреторной функции желудка данного больного.

Перечисленные выше несистемные антациды при приеме внутрь наносят действие около 0,5 ч из-за быстрой эвакуации из желудка. Принятые после еды, они могут снижать кислотность в течение 2...4 ч. В связи с этим оптимальный режим их применения — это прием через 1 и 3 ч после приема пищи, а также перед сном, т. е. 7 раз в день в течение 4...6 нед. Необходимо подчеркнуть, что в жидкой форме антациды значительно сильнее, чем в таблетированной.

Уровень секреторной функции желудка больного имеет большое значение в достижении лечебного эффекта антацидов. У детей старше 2...3 лет пепсин активен при рН желудочного содержимого 1,5...4. При больших величинах рН пептическая активность желудочного содержимого ниже, чем при высокой кислотности. Считается, что применение антацидов должно увеличивать рН до 3...3,5. При таких значениях рН коцентрация кислоты составляет только 0,6%, а активность пепсина в 3 раза меньше, чем при рН 1,3, что обеспечивает лечебный эффект при язвенной болезни и серьезно не нарушает усвоение белков, играющее большую роль в обеспечении нормального развития растущего организма ребенка. Так как при меньшей продукции HCl требуется меньшее количество антацидов для снижения кислотности желудочного содержимого, количество антацида каждому больному приходится подбирать индивидуально, желательно под контролем рН желудочного сока.

В механизме лечебного действия антацидов, в частности содержащих алюминий, большое значение имеет их способность адсорбировать желчные кислоты, уменьшать повреждение ими слизистой оболочки желудка, а также снижать последствия обратной диффузии водородных ионов.

Антациды применяют для лечения острых и хронических гиперацидных гастритов, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Если высокая эффективность антацидов при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки хорошо доказана в большом количестве контролируемых исследований, то наличие терапевтического действия антацидов при язвенной болезни желудка разделяется не всеми специалистами. Во всяком случае эффективность антацидов у таких больных значительно ниже, чем при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. При язвенном поражении желудка, в отличие от язвенного процесса в двенадцатиперстной кишке, величина кислотности бывает ниже нормальной. Однако доброкачественная язва крайне редко возникает на фоне значительно сниженной кислотности. В связи с этим стремление применить антациды для снижения кислотности и пептической активности желудочного сока при язвенной болезни желудка вполне оправдано.

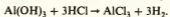
Антациды не играют существенной роли в профилактике рецидивов язвенной болезни, крайне редко используются в качестве монотерапии, входя в комплексное лечение заболевания. Рациональной, особенно при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, является комбинация антацидов с м-холиноблокаторами (см. ниже), с репарантами (особенно при язве желудка).

Кальция карбонат осаждаемый (мел осаждаемый) медленно реагирует с HCl, чем натрия гидрокарбонат, но эффективнее последнего и быстрее нейтрализует ее:



Около 10% продукта реакции — кальция хлорид — всасывается, что при постоянном приеме кальция карбоната может привести к гиперкальциемии, особенно при нарушении функции почек, к развитию молочно-щелочного синдрома, характеризующегося гиперкальциемией, азотемией и алкалозом. Этот синдром возникает при длительном приеме большого количества кальция (молоко,  $\text{CaCO}_3$ ) в сочетании с факторами, ведущими к развитию алкалоза: рвоты, дополнительный частый прием натрия гидрокарбоната (соды). Прием кальция карбоната может сопровождаться развитием феомеона «отдачи», нефрокальциноза, запоров. В настоящее время кальция карбонат применяется редко, особенно в детской практике.

Алюминия гидроксид нейтрализует HCl быстро и эффективно, однако скорость реакции во многом зависит от растворимости гидроокиси алюминия в данном ее препарате:



Прием терапевтических доз алюминия гидроксида приводит к повышению рН до 3,5...4. Даже избыток препаратов, содержащих антацид, не вызывает полную нейтрализацию HCl в желудке. Алюминия гидроксид связывает пепсин, способствует образованию муцина. Кроме того, гидроокись алюминия является

обволакивающим веществом и адсорбентом, защищающим слизистую оболочку от механического и химического воздействия пищи и ферментов.

Алюминий при длительном приеме может всасываться из просвета желудочно-кишечного тракта в значительных количествах, и у больных с почечной недостаточностью не исключена кумуляция алюминия в плазме крови и в тканях (кости, мышцы, мозг). Этому способствует вторичный гиперпаратиреоз, часто имеющий место у больных с почечной недостаточностью, так как паратгормон, выделяемый околощитовидными железами, способствует всасыванию алюминия и из антацидов, и из пищи.

Алюминийсодержащие препараты, не реагирующие с HCl в желудке, поступая в кишечник, образуют нерастворимый фосфат алюминия, что приводит к уменьшению всасывания пищевых фосфатов, гидрофосфатемин, гидрофосфатурии, гиперкальциурии и кальцевого нефролитиаза (из-за увеличения всасывания кальция в кишечнике). Недостаток фосфатов проявляется недомоганием, слабостью, анорексией. При выраженном и длительном недостатке фосфатов возникает поражение костей: остеопороз, остеомалиция. Алюминий связывает в кишечнике и ионы фтора; в связи с этим можно предположить, что изменения в костях определяются частично и недостаточной абсорбцией фторидов. Для профилактики гидрофосфатемии больным, длительно получающим препараты алюминия, назначают фосфорсодержащие средства типа фтинна и глицерофосфата кальция.

Влияние на баланс фосфатов является основанием для назначения гидроксида алюминия при гиперфосфатемии у больных с почечной недостаточностью, а также у больных с фосфатными камнями в мочевыводящих путях. Прием препаратов алюминия может сопровождаться возникновением беспокоящих ребенка запоров, поэтому алюминийсодержащие препараты комбинируют с препаратами магния. Алюминия гидроксид назначают внутрь в виде 4% водной суспензии по 0,5—1 чайной ложке на прием.

Алмагель (НРБ) содержит специальным образом приготовленный гель алюминия гидроксид с добавлением к нему окиси магния и сорбита. Препарат оказывает антацидное, адсорбирующее и обволакивающее действие. Гелеобразная лекарственная форма способствует равномерному распределению ингредиентов по поверхности слизистой оболочки и удлинению эффекта. Сорбит стимулирует отделение желчи, оказывает послабляющее действие.

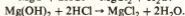
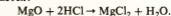
Алмагель А содержит (дополнительно к составу «Алмагеля») еще и анестезин, который оказывает не только местноанестезирующее действие, но и подавляет секрецию гастрина.

Алмагель А назначают при выраженных болях в начале лечения, а затем через 5...7 дней переходят на обычный алмагель или другие препараты этой группы.

На алмагель похожи гастрогель (ЧССР) и фосфалугель (СФРЮ). Фосфалугель содержит алюминия фосфат в коллоидные гели пектина и агар-агара, которые способны связывать и сорбировать токсины, газы, бактерии, снижать активность пепсина.

Алмагель и алмагель А наиболее рационально назначать по 1 (старшим детям — по 2) специальной дозированной ложке, прикладываемой к препарату, 6 раз в день через 1 и 3 ч после еды и обязательно перед сном. После приема препарата рекомендуется лечь и через каждые 1...2 мин несколько раз переворачиваться с боку на бок для улучшения распределения препарата на слизистой оболочке желудка. В первые 30 мин после приема «Алмагеля» не рекомендуется принимать какие-либо жидкости во избежание разбавления препарата. Курс лечения — 3...4 нед (до 6 нед).

Магния оксид и магния гидроксид реагируют с HCl содержимого желудка, образуя магния хлорид, который слабо всасывается в кишечнике и оказывает послабляющее действие. В результате реакции не образуется углекислота, не происходит растяжение желудка. Не развивается также феномен «отдачи» (вторичная гиперсекреция), алкалоз. Моча оседлывается:



Даже у больных с почечной недостаточностью гипермагниемия обычно не наблюдается, так как у них снижается всасывание магния.

Магния оксид является одной из основных частей многих комплексных антацидных препаратов; наиболее целесообразный вариант комбинирования магния оксида — это сочетание ее с препаратами алюминия или кальция карбонатом.

В детской практике оксид магния редко используется самостоятельно. Назначают его в описанном выше оптимальном для антацидов режиме по 0,25...0,5 г на прием, в порошке (таблетки необходимо измельчать перед приемом).

Магния карбонат основной (магнезия белая) представляет собой:  $\text{Mg(OH)}_2 \times \times 4\text{MgCO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Входит в состав таблеток «Викалин», «Викаир». Иногда назначается самостоятельно: детям до 1 года по 0,5 г на прием; 2...5 лет — 1...1,5 г; 6...12 лет — 1...2 г.

Взаимодействие антацидов с другими лекарственными веществами. Нейтралзуя HCl, антациды ускоряют эвакуацию желудочного содержимого вместе с имеющимися в нем другими фармакологическими средствами. При этом скорость всасывания лекарств — слабых оснований (например, атропин, аминазин, анаприлин, триметоприм) — возрастает при увеличении pH, а препаратов — слабых кислот (например, сульфаниламидов, барбитуратов, пенициллинов) — снижается. Следует, однако, отметить, что это изменение скорости всасывания в желудке, особенно его замедление, может нивелироваться более быстрым

переходом лекарств в кишечник, где, несмотря на высокие значения pH, все препараты, независимо от оснóвности, всасываются быстро благодаря большой всасывающей поверхности слизистой. Ощелачивание желудочного содержимого может замедлять всасывание железа, а ощелачивание мочи приводит к изменению эффективности противомикробного действия антибиотиков в мочевыводящих путях, а также к увеличению реабсорбции лекарственных средств — слабых оснований (меньше диссоциируют в щелочной моче) и к снижению реабсорбции, увеличению экскреции лекарств — слабых кислот.

**Препараты, снижающие продукцию HCl.**  $H_2$ -Гистаминолитики (циметидин). *Фармакодинамика.* Блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов являются наиболее сильными из известных лекарственных средств, тормозящих секреторную функцию желудка. Они снижают секрецию HCl и пепсина в ответ на растяжение желудка, воздействие пищи, гистамина, гастрина и введение таких экзогенных веществ, как пентагастрин, кофеин.  $H_2$ -Гистаминолитики слабо тормозят стимуляцию желудочной секреции ацетилхолином и холиномиметиками, не влияют на адренергические системы. Очень важна, с точки зрения лечебного эффекта при язвенной болезни, способность  $H_2$ -гистаминоблокаторов подавлять базальную и ночную секрецию. В этом (как и в торможении секреции, стимулированной приемом пищи) они значительно эффективнее, чем м-холинолитики.

*Фармакокинетика.* Циметидин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта; биодоступность препарата составляет 60...70 %; максимальная концентрация циметидина в крови создается через 1...2 ч. Препарат связан с белками крови на 18...26 % и имеет объем распределения от 0,75 до 2 л/кг, что указывает на хорошее проникновение циметидина в ткани и органы. Через гематоэнцефалический барьер он проникает плохо вследствие недостаточной липофильности. Выводится циметидин главным образом почками в неизменном виде (около 80 % от введенной дозы). При недостаточности почек выведение замедляется параллельно с уменьшением клиренса креатинина.

*Показания к применению.* Циметидин более эффективен при лечении язв двенадцатиперстной кишки, чем желудка. Его применяют при опухолях, секретирующих гастрин (это не заменяет оперативное лечение опухолей), при болезни Золлингера—Эллисона, для лечения медикаментозных язв слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки после длительного приема высоких доз ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных средств, глюкокортикоидов и др. В качестве противорецидивного препарата циметидин эффективен не у всех больных.

$H_2$ -Гистаминоблокаторы рассматривают как более эффективные и более безопасные средства для лечения язвенной болезни, чем анта-

циды. В медицинскую практику входят, кроме используемого циметидина, ранитидин и тно-тидин, оказывающие более интенсивное и продолжительное действие, чем первый.

*Критерии оценки эффективности и безопасности.* Лечебный эффект циметидина оценивается с помощью повторной рентгеноскопии (рентгенографии) желудка, проводимой через 4...6 нед от начала лечения, или по результатам фиброгастроскопии либо зондирования в процессе лечения. Безопасность препарата определяется с учетом симптомов известных нежелательных реакций (см. ниже). Необходимо, особенно при длительном применении, внимательно следить за функцией почек, печени и кровотоковой системы, делая соответствующие анализы.

*Взаимодействие.* Комбинирование  $H_2$ -гистаминолитиков с антацидами считается неадекватным: антациды существенно снижают биодоступность циметидина и ранитидина; отмечен более высокий pH в желудке на протяжении суток при использовании такой комбинации, чем при назначении препаратов отдельно. Целесообразна комбинация циметидина с м-холинолитиками, особенно с гастропептином (см. ниже). Циметидин потенцирует эффект непрямым антикоагулянтов и седативных средств, он снижает на 63 % биотрансформацию клозепида (эллинума) и усиливает его действие.

*Нежелательные реакции.* Блокируя  $H_2$ -гистаминовые рецепторы, циметидин способствует компенсаторному освобождению гистамина. Кроме того, увеличивается его синтез за счет активации циметидином гистидиндекарбоксилазы. В результате может ухудшиться состояние больных бронхиальной астмой, могут обостриться кожные проявления системной красной волчанки, развиться эритемы на коже.

Циметидин не тормозит образование гастрина. При отмене препарата, особенно внезапной, возникает гипергастринемия, что может приводить к рецидиву язвенной болезни. В связи с этим препарат следует отменять постепенно.

Циметидин может вызывать нейтропению; описаны также тромбоцитопения и аутоиммунная гемолитическая анемия. Влияние циметидина на образование и функцию лейкоцитов, способность усиливать аллергические реакции замедленного типа обусловлены важной ролью гистамина в этих процессах, осуществляемой через  $H_2$ -гистаминовые рецепторы.

Циметидин снижает продукцию гонадотропинов и увеличивает уровень пролактина в крови; задерживается половое созревание мальчиков; снижается число сперматозоидов; наблюдаются гинекомастия и галакторея. Циметидин интенсивно выводится с молоком матери и у грудных детей может вызвать увеличение молочных желез. Препарат снижает продукцию паратгормона при первичном гиперпаратиреозидизме.

Препарат может вызвать снижение артериального давления, брадикардию, преходящее повышение активности трансаминаз, син-

жение толерантности к глюкозе, диспепсию. Очень редко развиваются нежелательные реакции центральной нервной системы на циметидин: галлюцинации, нарушения сознания, судороги, дизартрия, диплопия.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Циметидин выпускают в таблетках по 0,2 г и в ампулах, содержащих по 2 мл 10% раствора. Назначают препарат обычно внутрь: 3 раза после еды и 1 раз на ночь. Дозы для детей (до 7 лет циметидин не назначают) — 20...40 мг/(кг·сут); курс лечения — 4...6 нед. Обязательна постепенная отмена препарата.

**М-Холинолитики** (атропин, платифиллин, метацин, пробантин, гастрозепин). *Фармакодинамика.* Блокируя соответствующие холинорецепторы, расположенные в железах слизистой желудка и в гладких мышцах желудка и кишечника, уменьшают возбуждающее действие на них ацетилхолина. Благодаря этому снижается базальная и ночная секреция желудочного сока и соляной кислоты; в меньшей степени снижается желудочная секреция, стимулированная пищей. Следует подчеркнуть, что по эффективности торможения желудочной секреции м-холинолитики существенно уступают  $H_2$ -гистаминоблокаторам. Вызываемое м-холинолитиками уменьшение сокращений желудка задерживает его опорожнение, продлевает время контакта содержимого желудка с антацидами, и ошелачивающее действие последних увеличивается. Это особенно ценно у больных с язвой двенадцатиперстной кишки, у которых опорожнение желудка ускорено. Уменьшение сокращений желудка и кишечника, кроме того, снижает травматизацию поврежденных участков слизистой оболочки и болевой синдром.

В целом, м-холинолитикам отводится в настоящее время второстепенная роль в лечении язвенной болезни, их не следует применять как самостоятельные лечебные средства. Заслужил признание комбинация м-холинолитиков с антацидами и циметидином. Сочетание с последним очень эффективно при постоянных, особенно ночных, болях и состояниях, подобных болезни Золлингера—Эллисона, когда циметидин и м-холинолитики более сильно тормозят желудочную секрецию, чем один циметидин. Ограничение использования м-холинолитиков обусловлено и широким спектром эффектов, которые они вызывают, кроме влияния на желудочно-кишечный тракт. Таким образом, м-холинолитики в указанных комбинациях рекомендуют использовать в период обострения язвенной болезни с целью торможения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки, в меньшей степени рассчитывая на их антисекреторное действие. Назначение их отдельным больным (при наличии отличного терапевтического эффекта) для длительной поддерживающей терапии должно производиться в дозах, еще не вызывающих сухость во рту и нарушение остроты зрения. Необходимо также подчеркнуть, что эффективность м-холиноблокаторов значительно выше при пилородуоденальном расположении язвы, чем

при медиогастральном. В последнее время медицинская практика обогатилась препаратами, относительно избирательно блокирующими м-холинорецепторы желудочно-кишечного тракта (см. ниже).

**Атропин** (подробно охарактеризован в гл. 10) назначают внутрь в каплях, за 30 мин до еды, используя, как правило, 0,1% раствор, содержащий в 1 капле около 0,05 мг препарата. Дозы атропина варьируют (в зависимости от возраста и индивидуальной чувствительности) в пределах 0,00005 г (0,05 мг) — 0,0005 г (0,5 мг). Дозу подбирают индивидуально, ориентируясь на появление сухости во рту и расширение зрачков. Атропин назначают детям не более 10...12 дней.

**Платифиллин** используют в виде платифиллина гидротартрата. Спектр фармакологических эффектов платифиллина, не отличаясь в принципе от такового у атропина, сдвигнут в сторону более выраженного влияния на функции гладкомышечных органов, в частности желудочно-кишечного тракта. Это обусловлено, по-видимому, наличием у платифиллина спазмолитического папавериноподобного действия.

Выпускают платифиллин в порошках, таблетках по 0,005 г и ампулах по 1 мл 0,2% раствора. Внутрь назначают детям до еды в зависимости от возраста по 0,0002 (0,2 мг)... 0,003 г (3 мг) на прием 2—3 раза в день.

**Метацин** в отличие от атропина плохо проникает через гематоэнцефалический барьер и поэтому является холинотоником периферического действия, блокирующим м-холинорецепторы гладких мышц бронхов и желудочно-кишечного тракта сильнее, чем атропин.

Выпускают метацин в таблетках по 0,002 г и в ампулах по 1 мл 0,1% раствора. Детям старшего возраста препарат назначают по 0,002...0,003 г на прием 2—3 раза в день перед едой (за 30 мин).

**Пробантин** (пропантелин) является м-холинотоником с избирательным действием на периферические холинорецепторы, в частности желудочно-кишечного и мочевого тракта. Повышенная чувствительность других м-холинорецепторов к холинотоникам может приводить к возникновению таких нежелательных эффектов, как сухость во рту и легкие нарушения зрения (проходят при продолжении лечения или небольшим снижением дозы), запоры и легкая тахикардия. Препарат не рекомендуют применять при глаукоме.

Выпускается в таблетках, содержащих по 0,015 г пропантелина бромид. Детям старшего возраста назначают по 0,5—1 таблетке 3 раза в день перед едой и дополнительно перед сном. Дозы подбирают индивидуально (см. «Атропин»). Таблетку проглатывают, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды.

**Гастрозепин** (пирензепин) — структурный аналог трициклических антидепрессантов. Его лишь условно можно отнести к группе м-холинолитиков, основываясь на том, что

трициклические антидепрессанты оказывают холиолитическое действие, и на том, что влияние гастрозелина и имипрамина на функции желудочно-кишечного тракта частично напоминает эффект атропиноподобных веществ.

Гастрозелин не проникает через гематоэнцефалический барьер, не оказывая влияния на ЦНС. Он не оказывает атропиноподобного действия на сердце, гладкую мускулатуру желудка, кишечника, желчного и мочевого пузыря, сосудов и их сокращения (в терапевтических дозах), умеренно тормозит секрецию слюнных желез. Гастрозелин уменьшает секрецию гастрина, чего не делает атропия, тормозит базальную и стимулированную пентагастроин и инсулином желудочную секрецию. Продукцию пепсина гастрозелин снижает сильнее, чем продукцию соляной кислоты.

Комбинация гастрозелина с циметидином снижает желудочную секрецию сильнее, чем сочетание циметидина со «старыми» м-холиолитиками.

**Фармакокинетика.** Гастрозелин ограниченно всасывается из желудочно-кишечного тракта, однако прием 50 мг препарата 3 раза в день у всех взрослых больных создает стабильную терапевтическую концентрацию в крови на 24 ч (у некоторых — на 48 ч). В связи с этим двукратный прием гастрозелина в сутки вполне достаточен. Период полувыведения препарата из крови составляет около 11 ч. Максимальная концентрация гастрозелина создается в крови через 2 ч после приема. Выводится он в основном с желчью, биотрансформируется мало.

Взрослым гастрозелин назначают по 100... 150 мг/сут (в 2 приема) в течение 4...6 нед. Нежелательные реакции проявляются (иногда) в виде диплопии и сухости во рту.

**Средства, защищающие слизистую оболочку от механического и химического повреждения.** Препараты, входящие в данную группу, оказывают адсорбирующее, обволакивающее, вяжущее и противовоспалительное действие. Набор эффектов и выраженность их индивидуальны для каждого вещества, именно поэтому их с успехом комбинируют, выпуская в медицинскую практику официальные комплексные препараты.

Химическое и механическое повреждение слизистой оболочки желудка и кишечника уменьшается путем процесса адсорбции продуктов жизнедеятельности микрофлоры кишечника, компонентов пищи и пищеварительных соков. Лекарственные вещества, способные образовывать при специальной обработке или при попадании в желудочно-кишечный тракт гелеобразные формы, распространяются по поверхности слизистой оболочки, обволакивают ее ворсинки и крипты, защищают их и оказывают противовоспалительное действие. В основе противовоспалительного эффекта вяжущих средств лежит их способность образовывать на поверхности слизистой оболочки пленки из денатурированных белков слизи. Эти пленки играют и защитную роль, и ока-

зывают сосудосуживающее действие, уменьшая местный воспалительный процесс.

**Фитопрепараты** — кора дуба, трава зверобоя, цветы ромашки, лист шалфея, плоды черники и черемухи — традиционно используются при воспалительных процессах различных отделов пищеварительного тракта. Входящие в их состав алкалоиды, гликозиды, ароматические соединения, эфирные масла, сапонины вызывают (в разной степени) вяжущее, адсорбирующее и обволакивающее действие.

В табл. 22 представлены некоторые препараты, используемые при заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

**Препараты висмута.** Висмута нитрат основной — это смесь  $\text{BiNO}_3(\text{OH})_2$ ,  $\text{BiONO}_3$  и  $\text{BiOON}$ . Оказывает вяжущее и антисептическое действие, редко применяется самостоятельно при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, энтеритах, колитах. Детям назначают по 0,1... 0,5 г на прием 3—4 раза в день за 15...30 мин до еды.

Викалин содержит в 1 таблетке висмута нитрата основного 0,35 г (вяжущее и антисептическое действие), магния карбоната основного 0,4 г (антацидное и слабое или умеренное слабительное действие), натрия гидрокарбоната 0,2 г (антацидное действие), порошка кориандра аира (повышение аппетита, вяжущее действие) и коры крушины (слабительное действие) по 0,025 г, рутин (противовоспалительное действие) и келлина (спазмолитическое действие) по 0,005 г.

Детям викалин назначают (по тем же показаниям, что и висмута нитрат основной) по  $1/2$  — 1 таблетке 2—3 раза в день после еды с  $1/2$  стакана теплой воды. Курс лечения продолжается обычно 1...3 мес. После месячного перерыва курс можно повторять. Кал во время приема викалина окрашивается в темно-зеленый или черный цвет.

Викаир и ротер отличаются от викалина отсутствием в своем составе рутин и келлина.

В последние годы в медицинскую практику начали входить коллоидные препараты висмута. Одним из них является препарат де-и-ол (3-калий-дицитратовисмутат). Принимаемые внутрь в жидкой форме коллоидные соединения висмута обволакивают слизистую оболочку, образуя на ее поверхности защитный коллоидно-белковый слой. Они не оказывают антацидного действия, но проявляют антипептическую активность, видимо, связывая пепсин. Есть у этих препаратов и противомикробное действие.

Коллоидные препараты висмута значительно эффективнее висмутосодержащих антацидов. Лечебное действие их проявляется при любой локализации язвенного процесса.

При повышении pH желудочного содержания активности коллоидных соединений висмута падает, в связи с чем их целесообразно комбинировать с антацидами. Коллоидные препараты висмута имеют аммиачный запах и окрашивают язык и кал в темный цвет.

Фитопрепараты, используемые при заболеваниях желудочно-кишечного тракта

Препарат	Лекарственная форма	Характер действия	Дозы для детей	Показания к применению
Таиальбин	Порошок Таблетки	Вяжущее (в кишечнике)	0,1...0,5 г 3—4 раза в день По 1/2 таблетки 3—4 раза в день	Энтерит, колит
Таисал (таиальбин + феилсалицилат)	Таблетки	Вяжущее, дезинфицирующее	По 1/2 таблетки 3 раза в день	То же
Кора дуба	Отвар 1:10	Вяжущее, противовоспалительное	Полоскание	Воспаления слизистой оболочки полости рта, зева, гортани, глотки
Трава зверобоя	Отвар 1:10	Вяжущее, антисептическое, противовоспалительное	По 1/4 стакана 3 раза в день за 30 мин до еды	Колит
Лист шалфея	Настой 1:20	Вяжущее, дубильное, противовоспалительное	По 1 чайной или десертной ложке 3—4 раза в день Полоскание	Воспаления слизистой оболочки рта, зева, гортани, глотки
Цветы ромашки	Настой 1:20	Обволакивающее, противовоспалительное, регенераторное, спазмолитическое, слабое антисептическое и вяжущее	По 1 столовой ложке 5—6 раз в день	Гастрит, язвенная болезнь, энтерит
Ромазулон (экстракт ромашки + эфирное масло ромашки)	Жидкость	См. «Цветы ромашки»	Внутри по 1/3—1/2 чайной ложки, разведенной в стакане горячей воды	См. «Цветы ромашки»
Плантаглоцид (препарат из листьев подорожника)	Гранулы	Вяжущее, спазмолитическое, противовоспалительное	Внутри по 1/4—1/2 чайной ложки, разведенной в 1/4 стакана теплой воды, 2—3 раза в день за 20...30 мин до еды	Гипацидный гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки с пониженной или нормальной (и не повышенной!) кислотностью

Сукральфат (улькогаит) также является своеобразным обволакивающим веществом. Он представляет собой алюминийевую соль сахарозо-октагидрогисульфата. В кислой среде содержимого желудка сукральфат распадается на алюминий и сульфат сахарозы. Последний, соединяясь с белками, фиксируется на некротических массах язвенного поражения, создает барьер для действия пепсина, соляной кислоты и забрасываемой желчи, адсорбирует пепсин и желчные кислоты. Алюминий проявляет антацидное действие.

По своей эффективности сукральфат приближается к ниметидину, хотя лечебное действие проявляется у меньшего процента больных.

Взрослым препарат назначают по 1—2 таблетки 4 раза в день за 30...40 мин до еды и на ночь в течение 4...6 нед.

### ПРЕПАРАТЫ, АКТИВИРУЮЩИЕ ПРОЦЕСС РЕГЕНЕРАЦИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ

Карбеиноксолол — пентациклический тритерпен — содержится в корнях солодки (лакрицы). Его натриевая соль выпускается за рубежом под названием «Биогастрон».

Карбеиноксолол увеличивает длительность жизни эпителиальных клеток желудка, способствует дифференцировке слизепroduцирующих

клеток и образованию слизи за счет стимуляции соединения углеводного остатка с молекулой белка, что ускоряет синтез гликопротеидов слизи. Карбеноксолон не влияет на секрецию соляной кислоты, но снижает пептическую активность желудочного сока и обратную диффузию ионов водорода через мембрану клеток слизистой оболочки. Препарат увеличивает содержание в них цАМФ, повышая этим плотность мембран лизосом и уменьшая выход из них протеолитических ферментов. Цитопротективное действие препарата обусловлено также его влиянием на соотношение простагландинов в клетках слизистой оболочки.

Карбеноксолон на 99...100% связан с белками крови и имеет относительно небольшой объем распределения — 0,1 л/кг. Период полувыведения препарата из крови составляет около 16 ч. Он подвергается конъюгированию в печени и почти целиком выводится с мочой.

Карбеноксолон имитирует эффекты альдостерона в крови, что приводит к развитию таких нежелательных эффектов препарата, как задержка жидкости в организме, гипертензия, гипокалиемия. Эти осложнения зависят от дозы и наблюдаются у 12...50% больных. Так как нежелательные эффекты выражены слабо, они легко корректируются назначением верошипрона или препаратов калия. Кроме того, они наблюдаются в основном у больных старше 60 лет. Вполне понятно, что прием карбеноксолона требует регулярного контроля массы тела, артериального давления и содержания калия в крови больного.

Сравнение карбеноксолона и шиметидина показало примерно равную эффективность препаратов. Необходимо учесть, что карбеноксолон при этом дает большую частоту нежелательных реакций.

Применяют карбеноксолон для лечения язвенной болезни желудка, когда воздействие на трофику слизистой оболочки имеет особое значение в терапевтическом эффекте. Для лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки карбеноксолон также используют, однако назначают в виде капсулированных препаратов (дугастроин, например), так как сам карбеноксолон быстро всасывается в желудке и не достигает двенадцатиперстной кишки. При такой локализации язв он менее эффективен, чем при язвенной болезни желудка. В целом же следует отметить, что лечение карбеноксолоном по результатам не лучше терапии язвенной болезни традиционными методами (диета, антациды, м-холинolitikи, обволакивающие средства), за исключением случаев язвенной болезни желудка, резистентных к обычным методам лечения.

Лечебный эффект карбеноксолона особенно выражен при высокой кислотности. В связи с этим комбинирование его с антацидами и м-холинolitikами иррационально. Карбеноксолон, способствуя развитию гипокалиемии, увеличивает опасность иноксидации сердечными гликозидами. Он снижает эффективность терапии антигипертензивными средствами

(проминералокортиконный эффект). Верошипрон, устрояя последний, снижает антульцерогенное действие препарата.

Карбеноксолон назначают взрослым по 100 мг (2 таблетки) 3 раза в день (через 1 ч после еды) в течение 7 дней, а затем по 50 мг 3 раза в день еще на протяжении 20...40 дней. Таблетки принимают, не разжевывая, с 30...50 мл жидкости.

Ликвиритон — препарат из корней и корневищ солодки. Он содержит сумму флавоноидов, эффект которых похож на таковой карбеноксолона, хотя он в состав данного препарата не входит. Лечебный эффект при гиперацидных гастритах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки обусловлен наличием противовоспалительного, спазмолитического и снижающего желудочную секрецию действия препарата.

Ликвиритон назначают взрослым внутрь за 30 мин до еды по 0,1...0,2 г 3—4 раза в день. Назначают его главным образом при неосложненной язвенной болезни, проявляющейся секреторными и моторными расстройствами.

Алцид (НРБ) содержит порошок корня лапчатки, в составе которого находятся и карбеноксолон, алюминий, висмут, натрия гидрокарбонат, порошок крушины. Оказывает регенерирующее, противовоспалительное, антацидное, спазмолитическое действие.

Гефарнил по химической структуре относится к группе терпенов. Механизм действия не изучен. Оказывает трофическое, регенерирующее и защитное действие на слизистую оболочку желудка и кишечника. Назначают для лечения и профилактики язвенной болезни, обычно в сочетании с другими препаратами, внутрь по 50 мг (взрослым) 3—4 раза в день или внутримышечно по 50 мг ежедневно в течение месяца и более.

Оксиферрискорбон натрия — содержит двух- и трехвалентное железо в комплексе с натриевыми солями гулоновой и аскорбиновой кислот. Оказывает регенерирующее, противовоспалительное и анальгетическое действие. Препарат эффективен при язвенной болезни желудка. При локализации патологического процесса в двенадцатиперстной кишке эффективность препарата неопосредованна. В связи с наличием в оксиферрискорбоне натрия аллоксановых соединений, которые при длительном назначении (а именно так и применяют препарат) могут повреждать печень, поджелудочную железу, использование препарата при гепатите, диабете, панкреатите противопоказано. Известно, что оксиферрискорбон натрия может активировать продукцию соляной кислоты в желудке.

Выпускают препарат во флаконах, содержащих 30 мг лиофилизированного порошка; к ним прилагается для разведения ампула с 5 мл изотонического раствора натрия хлорида. Разводят оксиферрискорбон натрия перед введением. Можно вводить вместе с растворами новоканна, атропина, но не с другими препаратами. Вводят оксиферрискорбон натрия внутримышечно ежедневно по 30...60 мг

(взрослым) в течение 10...20 дней. После 20-дневного перерыва курс лечения повторяют. Повторные курсы проводят с учетом успеха терапии. Препарат применяют и при язвах кишечника: 15...30 мг ежедневно в течение 6...8 нед.

Гастрофарм — высушенные бактериальные тела болгарской молочно-кислой палочки, биологически активные продукты ее жизнедеятельности и сахара. Препарат оказывает регенерирующее и антагонистическое действие. Назначают в комплексе противоязвенной лекарственной терапии при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Назначают внутрь (взрослым) по 1—2 таблетки (2,5 г), которые надо растолочь и размешать в 40...50 мл теплой кипяченой воды, 3 раза в день за 0,5...1 ч до еды, а также при боли или изжоге. Курс лечения — 4 нед.

Метронидазол (трихопол, фла-гил) имеет широкий спектр противопаразитарной активности, эффективен при анаэробных инфекциях (см. гл. 16). Выявленная его способность оказывать противоязвенное действие и ускорять рубцевание язв и эрозий в желудке, двенадцатиперстной и толстой кишке. Метронидазол быстро всасывается при приеме внутрь, попадая в печень, в высокой концентрации выделяется с желчью, в тоном кишечнике частично вновь всасывается. Часть препарата выделяется с мочой в неизмененном виде и в виде метаболитов. Прием пищи не влияет на биодоступность метронидазола. При болезни Крона его всасывание несколько снижается. Препарат связан с белками крови менее чем на 20%, имеет объем распределения 0,6...0,8 л/кг. Период полувыведения равен 6...12 ч.

Метронидазол назначают (в составе комплексной терапии язвенной болезни) детям 2...5 лет по 0,25 г в день (в 2—3 приема); 5...10 лет — по 0,375 г; 10...15 лет — 0,5 г. Курс лечения — 2...3 мес. При анаэробных инфекциях метронидазол назначают в течение 7 дней (и более) детям до 13 лет по 7,5 мг/кг 3 раза в день.

Салазосульфатпиридин (сульфасалазин), салазопиридазин, салазодиметоксин (см. гл. 16) являются азосоединениями сульфаниламидов с салициловой кислотой. Эти вещества плохо всасываются в кровь из кишечника; распад их на исходные соединения происходит главным образом в толстом кишечнике под влиянием микрофлоры. Наиболее значимой для осуществления терапевтического эффекта является молекула салициловой кислоты. Механизм действия препарата точно не известен. Предполагают, что он заключается либо в цитопротективном эффекте за счет возрастания количества и активности простагландина  $F_{2\alpha}$  в слизистой оболочке, либо в иммуносупрессивном действии.

Применяют салазосульфатпиридин и другие подобные препараты при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона с поражением толстой кишки (реже — тонкой). При язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной

кишки, обусловленной повышением активности кислотно-пептического фактора, эти препараты не используют. Поэтому допущена некоторая условность при рассмотрении сульфаниламидных производных в данном разделе.

Нежелательные реакции на препараты заключаются в появлении тошноты, рвоты, головной боли, головокружения. Аллергические реакции (кожные сыпи, лихорадка), лейкопения, снижение содержания гемоглобина требуют снижения дозы или отмены препаратов.

Салазосульфатпиридин назначают детям в возрасте 5...7 лет до 1/2—1 таблетки (0,25...0,5 г) 3—6 раз в сутки; старше 7 лет — по 1 таблетке 3—6 раз в день (после еды). После получения терапевтического эффекта переходят на прием поддерживающей дозы, которая ниже купировавшей острый процесс в 2—4 раза. Курс лечения — несколько месяцев. Схема лечения взрослых разработана более точно: в 1-й день дают по 1 таблетке 4 раза в день; во 2-й день — по 2 таблетки 4 раза в день, а в случае хорошей переносимости назначают по 3—4 таблетки 4 раза в день, переходя после ликвидации обострения процесса на поддерживающие дозы — 1,5...2 г/сут — в течение нескольких месяцев.

Салазопиридазин назначают детям 3...5 лет, начиная с 0,5 г в сутки (в 2—3 приема после еды). При отсутствии эффекта после 2 нед лечения препарат отменяют, а при наличии лечебного эффекта указывают дозу, используют 5...7 дней, переходя затем на дозу, в 2 раза меньшую, и назначая ее в течение еще 2 нед. После достижения клинической ремиссии суточную дозу вновь уменьшают вдвое и назначают ее до 40...50 г в день, считая от начала терапии. Детям 6...7 лет дают препарат, начиная с дозы 0,75...1 г/сут; 8...15 лет — с дозы 1...1,5 г/сут. Схема лечения и порядок снижения доз такие же, как у детей 3...5 лет.

Салазодиметоксин назначают детям по такой же схеме и в тех же возрастных дозах, что и салазопиридазин.

Метилмететийонисульфат хлорид (витамины U) — см. гл. 3 — рассматривается как активная форма мететийона. Он ускоряет рубцевание язв, способствует восстановлению поврежденной слизистой оболочки, метилируя гистамин, превращает его в неактивную форму. Применяют метилмететийонисульфат хлорид преимущественно при локализации язв в желудке независимо от уровня секреции. В качестве монотерапии он неэффективен. Целесообразным считается его сочетание с антацидами и м-холинолитиками.

При приеме препарата у отдельных больных возможно возникновение тошноты, рвоты, усиление болей. В таких случаях дозу его снижают или прекращают прием препарата.

При синдроме повышения кислотно-пептического фактора в качестве препаратов, улучшающих процессы регенерации слизистой оболочки, используют также облепиховое масло и масло шиповника, метацил, пентоксил, биогенные стимуляторы (экстракт алоэ, ФибС, плазмол), витаминпрепараты, иногда дезоксин-

кортикостерона ацетат и стероидные анаболизанты, а также метоклопрамид (церукал, реглан — см. ниже).

## ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Лекарственные препараты, содержащие ферменты или влияющие на их активность, широко используются в медицинской практике (см. гл. 6). Наиболее часто в педиатрии применяют ферментные препараты, улучшающие процессы переваривания компонентов пищи.

**Ферменты желудка.** Сок желудочный и натуральный получают от здоровых животных (собак, лошадей) через фистулу желудка при минимом кормлении. Содержит все выделяемые железами желудка ферменты и соляную кислоту; его pH равен 0,8...1,2.

Применяют при недостаточной функции желез желудка, ахилии, диспепсиях, гипо- и анацидных гастритах. Детям в возрасте до 1 года желудочный сок не назначают, так как pH содержимого желудка колеблется у них в пределах 3,5...5,5, и препарат не может способствовать созданию физиологических условий пищеварения. Детям 1...2 лет желудочный сок назначают по 1/2 — 1 чайной ложке; 3...6 лет — по 1 десертной ложке; 7...14 лет — по 1 десертной — 1 столовой ложке во время или сразу после еды.

**Пепсин** — протеолитический фермент, получаемый из слизистой оболочки желудка свиней. Активен при pH 1,5...4, поэтому применение его у детей до 1 года целесообразно даже вместе с разведенной (1...3%) HCl, создающей нефизиологичную для слизистой оболочки детей этого возраста среду в желудке. После 1 года пепсин назначают по 0,05...0,3 г во время приема пищи в порошок или в 1...3% растворе HCl. Дозу пепсина и концентрацию HCl выбирают в зависимости от возраста ребенка, однако следует подчеркнуть, что четкие критерии выбора отсутствуют, и поэтому нет никакой гарантии имитации физиологических условий переваривания пищи у данного ребенка.

**Ацидин-пепсин** (бетацид, аципепсол, пепсамин) содержит в каждой таблетке 1 часть пепсина и 4 части ацидина (бетанин гидрохлорида), который, гидролизуясь, выделяет свободную HCl. Применяют по тем же показаниям, что и пепсин, и натуральный желудочный сок. Выпускают в таблетках по 0,25 и 0,5 г. Назначают детям от 1/4 таблетки, содержащей 0,25 г препарата, до 1/2 таблетки, содержащей 0,5 г, в зависимости от возраста, 3—4 раза в день во время или после еды, растворив препарат в 1/8—1/4 стакана воды.

**Абомин** получают из слизистой оболочки желудка телят и ягнят молочного возраста. Содержит сумму протеолитических ферментов. Оптимальное действие абомин — при pH желудочного содержимого около 4, в связи с чем он является препаратом выбора у детей первых

лет жизни, особенно у грудных детей при диспепсиях, гастроэнтеноколитках, острых и хронических астензирующих болезнях. Выпускают абомин в таблетках по 0,2 г, содержащих 50 000 ЕД. Назначают детям во время приема пищи, длительно (1...2 мес) от 1/4 таблетки (новорожденным) до 2 таблеток на прием 3—4 раза в день.

**Ферментный препарат поджелудочной железы** — **пайкреатин** — содержит главным образом трипсин и амилазу. Его получают из поджелудочных желез крупного рогатого скота и свиней. Выпускаемый за рубежом пайкреатин содержит амилазу, липазу и протеазу. Препарат применяют при недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы, желудочной секреции, гастроэнтеноколитках, кишечной форме муковисцидоза, заболеваниях печени. Назначение пайкреатина производят под контролем копрограммы. Принимают пайкреатин 3—6 раз в день перед едой; рационально запивать препарат щелочным питьем для уменьшения инактивации его в желудке. Детям пайкреатин назначают на прием в дозах: до 1 года по 0,1...0,15 г; 1...2 года — 0,2 г; 3...4 года — 0,25 г; 5...6 лет — 0,3 г; 7...9 лет — 0,4 г; 10...14 лет — 0,5 г.

**Комбинированные препараты.** Мексаза (СФРЮ) обладает ферментным и антибактериальным действием за счет сложного трехсложного строения. Во внутреннем слое содержится 100 мг производного 8-оксихинолина (зентеросептола), обладающего противомикробным и антипротозойным свойствами. Во внешнем слое содержится 50 мг ферментного препарата бромелина, который является смесью растительных протеолитических ферментов из анаиса. Крайне важно, что расщепление белков под влиянием бромелина может происходить при широком диапазоне pH (от 3 до 8) и поэтому осуществляется и в желудке, и в кишечнике. В среднем слое драже содержится 150 мг пайкреатина и 25 мг дегидрохоловой кислоты, за счет чего происходит переваривание белков, жиров и углеводов, эмульгирование жиров, стимуляция отделения желчи и активация функции собственной поджелудочной железы больного.

Препарат эффективен при расстройствах пищеварения, связанных с недостаточностью секреции пищеварительных соков в желудке и кишечнике, при инфекционных поражениях желудочно-кишечного тракта, печени и желчного пузыря.

Противопоказания и осложнения при приеме препарата связаны в основном с наличием в его составе производного оксихинолина (см. гл. 16).

Мексазу назначают внутрь во время или сразу после еды с небольшим количеством воды по 1—2 драже (взрослым) 3 раза в день. Драже рекомендуют проглатывать, не разжевывая. В острых случаях лечение продолжается до 5 дней, при хронических — 2...3 нед (не более 4 нед).

В связи с наличием большого числа неже-

лательных реакций, в основном связанных с наличием в мексазе энтеросептола и похожего на него производного хинона, мексазу и подобные ей препараты рекомендуют применять только при ферментной недостаточности, сочетающейся с инфекционным процессом в кишечнике. В других случаях предпочтительнее назначать больным «чистые» комбинированные ферментные препараты.

Панзинорм (форте) производится в СФРЮ, выпускается в виде двухслойных таблеток. Наружный слой, растворяющийся в желудке, содержит экстракт слизистой оболочки желудка крупного рогатого скота, включающий в себя сумму ферментов желудочного сока, и аминокислоты, стимулирующие выделение желудочного сока, ферментов кишечника и поджелудочной железы. Внутренний, кислотоустойчивый слой распадается в кишечнике. Он содержит панкреатин и экстракт желчи, обеспечивающий желчегонный эффект, эмульгирование и переваривание жиров, выделение панкреатической липазы.

Применяют панзинорм при гастритах, энтероколитах, сопровождающихся недостаточной секреторной и переваривающей функциями желудка и кишечника, при панкреатитах, гепатитах, холециститах, после операций на желудке, кишечнике, поджелудочной железе, при расстройствах пищеварения, связанных с нарушениями диеты и отравлениями.

Назначают панзинорм (взрослым) по 1 таблетке во время еды 3 раза в день. При недостаточной эффективности дозу можно увеличить до 2 таблеток на прием.

Фестал (Индия) содержит панкреатические ферменты (липазу, амилазу, протеазы, гemicellулазу) и основные компоненты желчи. Драже, в виде которых выпускают фестал, имеют оболочку, растворяющуюся в кишечнике, что вполне целесообразно, так как препарат включает в себя кишечные ферменты.

Показания к применению аналогичны таковым для панзинорма.

О р а з у выпускается для медицинского применения в виде гранул. Содержит амилотитические, протеолитические ферменты и липазу, получаемые из культуры гриба *Aspergillus oryzae*.

Препарат сохраняет активность в желудочном соке и содержимом кишечника.

Применяют оразу по тем же показаниям, что и панзинорм. Выпускают в стеклянных банках, содержащих 100 г гранул. Назначают (взрослым) по 1/2—1 чайной ложке гранул оразы (1...2 г гранул или 0,1...0,2 г оразы) 3 раза в день во время или после еды. Длительность курса лечения — 2...4 нед.

С о л н и м — липолитический фермент из культуры *Penicillium solitum*, гидролизует растительные и животные жиры. Применяют при хронических панкреатитах, холециститах, гепатитах, гастритах и других заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Выпускают препарат в таблетках, растворимых в кишечнике и содержащих 20 000 ЛЕ (липолитических единиц). Назначают (взрослым) во время и сразу после

еды по 2 таблетки 3 раза в день в течение 3...4 нед.

Мезим-форте содержит в 1 драже панкреатин, амилазу, липазу и протеазы. Показания к применению аналогичны таковым панзинорма. Назначают (взрослым) перед приемом пищи по 1—3 драже в день.

Обо всех комбинированных ферментных препаратах, выпускаемых в виде многослойных драже или таблеток, примеры которых приведены выше, необходимо сказать, что их рекомендуется принимать, не разжевывая и запивая небольшим количеством воды. Только в этом случае осуществляется задуманное разрабатчиками оптимальное корректирующее воздействие на нарушенный процесс пищеварения у больного. Однако при лечении детей в виде исключения допустимо разделение драже на части в соответствии с возрастом ребенка, хотя эффективность лекарственного средства в таких случаях, безусловно, снижается.

## **СРЕДСТВА, ИСПОЛЪЗУЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ МОТОРИКИ ЖЕЛУДКА И КИШЕЧНИКА**

Лекарственные средства, применяемые для устранения срыгиваний и рвоты. Дискинезии желудка у детей первых месяцев жизни могут быть проявлением гипервозбудимости ребенка, возникшей как следствие какой-либо перинатальной патологии, повышенной возбудимости рвотного центра, нарушений мозгового кровообращения. Одной из частых форм дискинезий желудка является пилороспазм, проявляющийся срыгиваниями и рвотами, отставанием ребенка в прибавках массы тела.

Аминазин (хлорпромазин) является препаратом, наиболее эффективно устраняющим пилороспазм.

Фармакодинамика. В раннем возрасте сокращения пилорического сфинктера возникают при возбуждении не столько м-холинорецепторов, как у старших детей и взрослых, сколько при стимуляции адренорецепторов. Аминазин, являясь адренолитиком, предупреждает и устраняет действие катехоламинов на адренорецепторы пилорического сфинктера. Кроме того, аминазин, проявляя свое дофаминолитическое действие, блокирует дофаминовые рецепторы пусковой (триггерной) гемостазотической зоны продолговатого мозга, импульсы с которой стимулируют рвотный центр. В связи с этим аминазин оказывает и центральное противорвотное действие.

Фармакокинетика аминазина хорошо изучена. Его биодоступность невелика, составляет всего 25...35% из-за высокой степени биотрансформации при первом прохождении через печень. В связи с этим введение препарата инъекционным путем значительно эффективнее, чем прием внутрь. Высока степень связывания аминазина с белками плазмы крови — 95...98%, однако высокая и липондостойчивость препарата, что позволяет ему легко

проникать в ткани, благодаря чему у аминазина очень велик объем распределения — 21 л/кг (до 150 л/кг в некоторых определениях). Период полувыведения аминазина равен 16 ч. Препарат подвергается биотрансформации в печени очень многими путями: известно около 60 метаболитов аминазина. Менее 1% препарата выводится с мочой в неизмененном виде. При любом пути введения аминазина его максимальная концентрация в крови возникает через 2...4 ч. Для препарата характерна резко выраженная вариабельность создаваемого в крови уровня его при введении одной и той же дозы разным больным. Кроме того, даже у одного и того же больного в течение суток концентрация аминазина в крови может колебаться в 5—10 раз, что, однако, не сказывается на лечебном эффекте препарата как антипсихотического или противорвотного средства, но влияет на выраженность таких нежелательных эффектов, как седативный или потенцирующий действие других угнетающих центральную нервную систему средств, холинолитический (сухость слизистых, например) и др.

*Оценка эффективности и безопасности аминазина* производится с учетом состояния больного, исчезновения срыгиваний и рвот, наличия нежелательных реакций.

*Взаимодействие.* Аминазин существенно усиливает депрессивное действие веществ, угнетающих центральную нервную систему (средств для наркоза, снотворных, транквилизаторов, противогистаминных, наркотических анальгетиков). Сам слабо угнетая дыхательный центр, аминазин может резко усилить тормозящее действие на него указанных выше лекарственных средств. Аминазин, благодаря наличию м-холинолитического и  $\alpha$ -адренолитического действия, усиливает эффекты м-холино- и  $\alpha$ -адреноблокаторов. Аминазин может извращать антигипертензивное действие таких препаратов, как клофелин, октадин, метилдофа. Нестероидные противовоспалительные средства могут повышать концентрацию аминазина в крови, вытесняя его из связи с белками плазмы крови. Литий и антиагиты тормозят всасывание аминазина. Биотрансформация дифенина и имипрамина замедляется аминазином.

*Нежелательные реакции.* Прием аминазина, а особенно его парентеральное введение, может сопровождаться развитием гипотонии, аллергических реакций со стороны кожи и слизистых оболочек, отека лица, фотосенсибилизации кожи. Описано возникновение желтухи, агранулоцитоза. Нейролептический синдром (паркинсонизм, акатизия, индифферентность, замедленные реакции на внешние раздражители), помутнение роговицы и хрусталика развиваются при длительном применении аминазина. Препарат снижает судорожный порог, облегчая развитие судорожного синдрома разной этиологии.

Попадание раствора аминазина под кожу, на кожу и слизистые оболочки может вызвать раздражение тканей. Внутримышечные инъек-

ции часто осложняются развитием инфильтрации, а внутривенное введение — повреждением эндотелия сосудов.

*Формы выпуска, дозы и режим введения.* Для получения лечебного эффекта при пилороспазме или противорвотного эффекта используются ампулированные растворы аминазина, который выпускают в ампулах по 1; 2; 5 и 10 мл 2,5% раствора. Детям вводят аминазин внутримышечно из расчета 0,5 мг/кг 2—3 раза в день. Раствор для инъекции готовят, добавляя к 1 мл 2,5% раствора аминазина 9 мл 0,5% раствора новокаина. В полученном растворе 1 мл содержит 2,5 мг препарата (0,2 мл содержит 0,5 мг аминазина).

Атропин и метацин — м-холинолитики, менее эффективны при пилороспазме, чем аминазин, из-за особенностей иннервации желудка (см. выше), однако они также используются при данной патологии. Атропин не только непосредственно воздействует на пилорический отдел желудка, но и (что крайне нежелательно) легко проникает, в отличие от метацина — четвертичного по азоту соединения, в центральную нервную систему и у детей первых месяцев жизни способен угнетать ее, в том числе дыхательный центр. Этот факт необходимо учитывать при назначении атропина. Его либо вводят внутримышечно по 0,2 мл 0,01% (!) раствора на 1 кг массы 2 раза в день, либо через рот по 1—2 капли 0,1% раствора 3 раза в день.

Метацин назначают в виде 0,1% раствора в дозе 0,018 мг/кг (0,018 мл/кг) внутримышечно, подкожно либо через рот по 0,0001 г (0,1 мг) 1—2 раза в день.

Метоклопрамид (церукал, реглан). Фармакодинамика. Метоклопрамид является центральным действующим дофаминолитиком, благодаря чему, как аминазин, снижает возбудимость пусковой хемочувствительной зоны продолговатого мозга и рвотного центра, тормозит возникновение и развитие рвотного акта и икоты. Метоклопрамид значительно меньше, чем другие дофаминолитики, угнетает центральную нервную систему. Препарат очень специфично влияет на моторную функцию желудочно-кишечного тракта: расслабляет пищевод, ускоряет продвижение по нему пищи, но усиливает тонус и сокращение нижнего сфинктера пищевода, препятствуя срыгиваниям и рвоте; ускоряет опорожнение желудка, расслабляет пилорический сфинктер, что также противодействует развитию срыгиваний и рвоты; ускоряет продвижение пищи по тонкому кишечнику, но при этом не усиливает его перистальтику и поэтому не приводит к возникновению поносов. Влияние метоклопрамида на моторику желудочно-кишечного тракта относят за счет его непрямого холиномиметического действия.

Метоклопрамид при длительном применении (1...2 мес) способствует заживлению язв желудка и двенадцатиперстной кишки, возможно, за счет уменьшения времени воздействия кислотно-пептического фактора на слизистую оболочку, а также за счет торможения

заброса желчи в желудок. Считают, что препарат более эффективен при язвенной болезни желудка, чем двенадцатиперстной кишки.

**Фармакокинетика.** Метоклопрамид быстро всасывается, максимальная концентрация в крови создается через 40...120 мин. Период полувыведения из плазмы крови колеблется в пределах 2...4,3 ч. Выводится препарат преимущественно почками.

**Показания к применению.** Метоклопрамид назначают детям не только при пилороспазме, где он является препаратом выбора, но и при диспепсии, гастрите, гастроэзофагеальном рефлюксе, связанных с иеркозом, лучевой терапией, нарушениями диеты или являющихся следствием нежелательных реакций на другие лекарственные препараты, тяжелых кардиологических заболеваний.

**Оценка эффективности и безопасности** производится с учетом улучшения состояния больного и отсутствия симптомов нежелательных реакций.

**Взаимодействие.** Метоклопрамид ускоряет всасывание ацетилсалициловой кислоты, парацетамола, этанола, сибазона (диазепама), алаприлина, лития. Под его влиянием возрастает всасывание *l*-дофа и уменьшается всасывание и концентрация в крови дигоксина (снижается, по-видимому, время на растворение таблетки и всасывание ее).

**Нежелательные эффекты.** Повторный прием метоклопрамида может осложняться развитием паркинсоноподобного синдрома (гиперкинетодистонические явления), сонливости, шума в ушах, сухости во рту. Гиперкинетодистонии устраняют введением кофеина.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Метоклопрамид выпускают в таблетках по 0,01 г (10 мг) и в ампулах по 2 мл 0,5% раствора. Детям назначают в суточной дозе 0,5...1 мг/кг внутрь (перед едой) или внутримышечно, деля суточную дозу на 2—3 приема или введения. Таблетки рекомендуют проглатывать, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды.

**Рвотные средства** применяют для воспроизводства рвотного акта с целью удаления из желудка каких-либо химических веществ или пищевых продуктов, вызвавших отравление. Целый ряд ядов удаляют из желудка с помощью рвоты противопоказано (см. гл. 17), как и нельзя вызывать рвоту у детей, находящихся в бессознательном состоянии.

Рвотные средства делят на средства центральной и периферического действия.

**Апоморфин** — производное морфина. **Фармакодинамика.** Препарат является рвотным средством центрального действия. Апоморфин похож по структуре на дофамин и способен стимулировать дофаминовые рецепторы в центральной нервной системе. В частности, благодаря этому апоморфин возбуждает нейроны триггерной (пусковой) хемочувствительной зоны продолговатого мозга, что приводит к стимуляции рвотного центра. Сам апоморфин угнетает рвотный центр, как, впрочем, и

многие другие отделы мозга, вызывая ослабление дыхания, сонливость, снижение артериального давления. Эти эффекты особенно сильно выражены у детей, в связи с чем до 2-летнего возраста применение апоморфина противопоказано. Для профилактики сосудистого коллапса перед апоморфином рекомендуют детям вводить кофеин. Выраженное угнетение центральной нервной системы ликвидировать апоморфином (см. гл. 7).

После введения апоморфина снижаются возбудимость и активность клеток нейрональных сплетений в стенке желудка, которые могут функционировать в автоматическом режиме, регулируя тонус и перистальтику желудка, однако находятся под существенно выраженным влиянием центральной нервной системы. Повышение возбудимости рвотного центра из-за стимуляции апоморфином его триггерной хемочувствительной зоны приводит к торможению клеток в стенке желудка, регулирующих его моторику. Не исключено и прямое влияние апоморфина на эти клетки за счет стимуляции дофаминовых рецепторов в нервных элементах ганглионарных образований стенки желудка. В результате нарушения моторики желудка к нему поступает импульсация из двенадцатиперстной кишки, возникают дуоденально-желудочный рефлекс и рвота.

**Формы выпуска, дозы и режим введения.** Апоморфин выпускают в ампулах по 1 мл 1% раствора. Назначают детям старше 5 лет по 0,07 мг/кг, т. е. примерно по 0,001...0,0025 г препарата, или по 0,1...0,25 мл 1% раствора. Вводят апоморфин подкожно, эффект развивается через 4...5 мин (от 2 до 15 мин). При отсутствии эффекта от первой инъекции препарата повторно его вводить нельзя из-за усиления прямого блокирующего действия апоморфина на рвотный центр и угнетения центральной нервной системы.

**Сироп рвотного корня** (корень ипекакуаны) относится к рвотным средствам периферического действия, которые вызывают рвоту за счет раздражения слизистой оболочки желудка. Такое раздражающее действие оказывает содержащийся в рвотном корне алкалоид эметин. Сироп приготавливают перед употреблением, смешивая 1 часть жидкого экстракта рвотного корня и 9 частей простого сахарного сиропа.

Если у взрослых сироп рвотного корня вызывает лишь отхаркивающий эффект, иногда тошноту, то у детей, особенно до 5-летнего возраста, он вызывает рвоту через 10...15 мин после приема. Эффективность препарата достигает практически 100%. Если рвотный эффект не возникает в течение 10...30 мин после приема сиропа рвотного корня, его можно назначить повторно.

Рвотным средством периферического действия является и обычный натрия хлорид (поваренная соль), 2—3 чайные ложки которого, разведенные в стакане теплой воды, вызывают рвоту через несколько минут после проглатывания раствора.

**Слабительные средства.** Препараты, повышающие осмотическое давление в просвете кишечника. Плохо всасываясь или практически не всасываясь в кишечнике, солевые слабительные повышают осмотическое давление в просвете кишечника, задерживая в нем воду, увеличивая объем кишечного содержимого, что приводит к растяжению стенок кишечника и к рефлекторной стимуляции перистальтики. Определенную роль в усилении перистальтики играют раздражение самими солями слабительными рецепторов слизистой оболочки кишечника и их желчегонный эффект, так как желчь, как известно, является стимулятором перистальтики. Повышая осмотическое давление в кишечнике, солевые слабительные увеличивают освобождение клетками слизистой оболочки тонкого кишечника холинэстеразы, который ускоряет перистальтику кишечника, секретируя пищеварительных соков, расслабляет сфинктер общего желчного протока (сфинктер Одди). Солевые слабительные действуют на всем протяжении кишечника. Эффект наступает через 1...3 ч после приема препарата. Солевые слабительные используют только для получения однократного слабительного эффекта. К солевым слабительным относятся сульфаты натрия, калия, магния и кальция. Чаще применяют натрия или магния сульфаты, либо препараты, состоящие из комплекса солей, например соль карловарскую искусственную.

Всасывание небольшого количества слабительных солей все же возможно, и оно тем реальнее, чем младше ребенок. Наиболее опасно системное действие ионов магния, который способен угнетать структуру, регулирующие дыхание и сосудистый тонус, вызывать расслабление гладких мышц сосудов, способствуя развитию гипотонии, тормозить нервно-мышечную передачу импульсов. Накопление ионов магния чаще может наблюдаться при функциональной недостаточности почек, однако у детей раннего возраста и здоровые почки плохо справляются с любой дополнительной солевой нагрузкой. Сказанное делает более обоснованным применение у детей натрия сульфата, чем магния сульфата.

Солевые слабительные могут вызывать у детей значительную выключочную дегидратацию организма, в связи с чем их применение у детей первых 3 лет жизни, особенно у детей грудного возраста, должно быть предельно ограничено. В более старшем возрасте прием солевых слабительных сочетают с приемом адекватного количества жидкости.

Натрия сульфат и магния сульфат назначают детям из расчета 1 г на 1 год жизни (на прием). Солевое слабительное разбалтывают в  $\frac{1}{8}$ — $\frac{1}{4}$  стакана воды; принимают, запивая  $\frac{1}{2}$ —1 стаканом воды.

**Контактные слабительные,** воздействуя на слизистую оболочку кишечника, уменьшают скорость всасывания электролитов и воды. К ним относятся производные дифенилметана (фенолфталеин, бисакодил), а также касторовое масло.

**Фенолфталеин** (пургей) при приеме внутрь проходит через желудок неизменным, а в щелочной среде кишечника в присутствии желчных кислот растворяется. 85% принятого фенолфталеина продвигается с пищевыми массами по кишечнику, а 15% всасывается в кровь. Часть всосавшегося препарата выделяется с мочой, окрашивая ее в красный цвет при щелочной реакции мочи, а часть выводится с желчью опять в кишечник, замыкая кишечно-печеночную циркуляцию. Последняя обеспечивает 3...4-дневную продолжительность слабительного действия фенолфталеина. Его механизм состоит, во-первых, в угнетении препаратом  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы мембран клеток слизистой оболочки (нарушается всасывание натрия и воды), и, во-вторых, в воздействии на эффекты кальция гладкомышечных клеток кишечника.

Слабительный эффект фенолфталеина развивается через 4...8 ч после приема препарата, обычно без какого-либо кишечного дискомфорта. Однако у некоторых больных слабительный эффект препарата может сопровождаться возникновением кишечных колик, сердцебиений, даже коллапса. Наибольшая опасность таких осложнений имеется при назначении фенолфталеина грудным детям. Поэтому детям до 1 года (а лучше до 3 лет) фенолфталеин не назначают. Из других нежелательных эффектов отмечены аллергические реакции (от кожных сыпей до тяжелого анафилактического шока) при повторном использовании фенолфталеина.

Выпускают препарат в таблетках по 0,05 и 0,1 г. Детям старшего школьного возраста назначают при хронических запорах по 0,05 г 1—3 раза в день.

**Бисакодил** при назначении внутрь действует через несколько часов, при введении в виде ректальных свечей — в течение первого часа. Препарат хорошо переносится, при передозировке возникает боли в животе, частый жидкий стул. Выпускают бисакодил в драже по 0,005 г и в свечах по 0,01 г.

Внутрь препарат назначают однократно перед сном или за  $\frac{1}{2}$  ч до завтрака. Детям 1...7 лет назначают 1 драже или  $\frac{1}{2}$ —1 свечу, 7...14 лет — 1—2 драже или 1 свечу.

**Касторовое масло** в двенадцатиперстной кишке под действием панкреатической липазы гидролизруется с освобождением глицерина и ринолловой кислоты. Последняя раздражает клетки слизистой оболочки кишечника, тормозит процесс активного всасывания воды и электролитов, вследствие чего возрастает объем содержимого кишечника, увеличивается его перистальтика. Глицерин обволакивает поверхность слизистой оболочки, облегчая продвижение содержимого.

Детям касторовое масло назначают при эпизодических запорах и подготовке к рентгенологическим исследованиям. Дозируют в зависимости от возраста, давая на прием чайную, десертную или столовую ложку препарата (5; 10 или 15 г). Слабительный эффект развивается через 2...6 ч, иногда сопровождается умеренными спастическими болями в животе.

Капоровое масло противопоказано при отравлениях углеродом, бензином, четыреххлористым углеродом и другими жирорастворимыми ядами.

**Препараты растений, содержащих антрагликозиды.** Эти препараты получают из корня и корневища ревеня, коры крушины, листьев сенны и некоторых других растений. Все они содержат антрагликозиды, сахаристая часть которых защищает гликозид от окисления в тонком кишечнике, а несладкая часть (агликон) — эмодиин, хризофановая кислота, другие производные антрахинона — вызывает сокращения толстой кишки. Последняя является органом-мишенью либо потому, что его рецепторы особенно чувствительны к эмодиину и хризофановой кислоте, либо потому, что именно в толстой кишке создается наиболее высокая концентрация производных антрагликозидов (всасывающихся в тонкой кишке), освобождающихся в организме эмодиин и подобные ему вещества, которые секретируются в толстой кишке, создавая достаточную для послабляющего действия концентрацию.

Препараты, содержащие растительные антрагликозиды, не нарушают процессы пищеварения и всасывания в тонкой кишке; их слабительный эффект развивается через 8...10 ч после приема. В малых дозах препараты из корня ревеня (0,05...0,2 г) и коры крушины оказывают вяжущее действие, уменьшающее перистальтику кишечника.

Производные антрахинона (эмодиин, хризофановая кислота), выделяясь с мочой, потом или с молоком у кормящих матерей, окрашивают их в желтый (в кислой среде) или в красный (в щелочной среде) цвет.

Назначают данные слабительные при хроническом (привычном) запоре.

Препараты, содержащие антрагликозиды, хорошо переносятся, однако при длительном использовании могут вызывать повреждения слизистой оболочки и даже мышечного слоя кишечника (главным образом прямой кишки). Антрахиноны и продукты их биотрансформации откладываются в клетках слизистой оболочки, макрофагах, лимфоцитах, в нейронах ганглионарных сплетений, вызывая атрофические процессы в слизистой и мышечном слое, возникновение хронических запоров. Иногда длительный прием слабительных, содержащих растительные антрагликозиды, приводит к тяжелым нарушениям функции печени. Слабительные, содержащие антрагликозиды, противопоказаны кормящим матерям, так как могут вызвать поносы у детей.

Некоторые препараты слабительных, содержащих антрагликозиды и используемых у детей, представлены ниже.

**Порошок корня ревеня.** Назначают на ночь детям 1...2 лет — 0,1 г; 3...4 лет — 0,15 г; 5...6 лет — 0,2 г; 7...9 лет — 0,25...0,5 г; 10...14 лет — 0,5...1 г на прием. Детям до 1 года препарат не назначают.

Таблетки корня ревеня выпускают по 0,3 или 0,5 г.

**Порошок солодкового корня**

сложный (листья сенны и корня солодкового — по 20 частей, порошка плодов фенхеля и серы очищенной — по 10 частей, сахара в порошке — 40 частей). Детям в зависимости от возраста назначают по  $1/4$ — $1/2$  чайной ложки 1—2—3 раза в день, размешивая в воде.

**Настой сенны сложный** (векское питье: листья сенны изрезанных, натрия-калия тартрата — сесневой соли, меда очищенного, спирта 95% — по 10 частей, кипящей воды — 75 частей). Представляет собой темную прозрачную жидкость медового запаха и сладко-соленого вкуса. Назначают детям 2...4 лет 1 чайную ложку; 5...7 лет — 1 десертную ложку; 8...14 лет — 1 десертную — 1 столовую ложку.

**Сенаде** (сенейд) содержит антрагликозиды листа сенны. Выпускается в Индии в виде таблеток коричневого цвета, содержащих по 13,5 мг калийных солей сеннозидов А и В, что соответствует активности 0,6 г порошка листьев сенны.

Назначают на ночь перед сном детям 1...3 лет по  $1/2$  (при необходимости — по 1) таблетки; детям 4...12 лет — по 1 (при необходимости — по  $1 1/2$ —2) таблетки. Обычно стул нормализуется через несколько дней от начала приема препарата.

**Глаксен** — таблетки, аналогичные «Сенаде».

**Другие слабительные средства.** Сера очищенная. Слабительный эффект возникает из-за растяжения и рефлекторной стимуляции перистальтики толстой кишки сероводородом, образующимся из серы под влиянием микрофлоры кишечника. Процессы переваривания и всасывания пищи не нарушаются; слабительный эффект возникает через 10...12 ч, иногда позже. Назначают детям при хронических запорах по 0,05 г на 1 год жизни (на прием) 3 раза в день.

Следует подчеркнуть, что существует препарат серы осажденной, который нельзя применять в качестве слабительного средства, так как из серы осажденной сероводород образуется слишком быстро, а всасываясь в большом количестве, он может вызывать интоксикацию.

**Морская капуста**, набухая в кишечнике, растягивает его, стимулируя перистальтику. Детям ее назначают при хронических запорах по  $1/4$ — $1/2$  чайной ложки на ночь. Высокое содержание йода в препарате может привести к развитию йодизма (насморк, конъюнктивит, кашель). Противопоказана при нефрите, геморрагическом диатезе.

**Агар-агар** получают из морских водорослей. Это коллоидное вещество назначают в сухом виде или в виде геля по 4—16 г в день. Эффект развивается через 1...2 сут.

**Вазелиновое** (парафиновое) масло обволакивает, «смазывает» слизистую оболочку кишечника, ускоряя продвижение по нему пищевых и каловых масс. Являясь хорошим растворителем для жирорастворимых ядов (бензин, керосин, бензол, четыреххлористый углерод и др.), вазелиновое масло,

не всасывающееся в кишечнике, в отличие от растительных масел, используется при отравлениях этими соединениями. Кроме слабительного действия при таких отравлениях, вазелиновое масло полезно тем, что, введенное перед промыванием желудка, оно предотвращает попадание капель ядов в дыхательные пути. Вводят вазелиновое масло внутрь в дозе 3 г на 1 кг массы тела ребенка.

Оливковое масло принимают для получения слабительного эффекта натощак в дозе 20...75 г (в зависимости от возраста), запивая минеральной водой.

Длительный прием масел не рекомендуется, так как они нарушают всасывание жирорастворимых витаминов и других веществ.

Средства, уменьшающие перистальтику кишечника (антидиарейные средства). Адсорбенты типа активированного угля могут сорбировать вирусы, бактерии, токсины, уменьшая их контакт со слизистой оболочкой и препятствуя нарушению реабсорбции клеткой воды и ионов. Однако их эффективность при диареях мала.

Холестирамины — анионообменная смола, используемая в комплексной терапии вирусных и бактериальных диарей, связанных с попаданием в толстый кишечник избытка желчных кислот. С последними — естественными стимуляторами перистальтики кишечника — холестирамины образует в кишечнике не всасываемые комплексы. Он, по-видимому, сорбирует вирусы, микроорганизмы и их токсины.

Назначают холестирамины детям по 4—8 г/сут в течение нескольких дней (2—7).

## СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ КИШЕЧНОМ ДИСБАКТЕРИОЗЕ

Развивается, как правило, в результате длительной антибактериальной терапии препаратами широкого спектра действия, способными подавлять жизнедеятельность обычной сапрофитной микрофлоры кишечника. Одновременно

применение противогрибковых полиеновых антибиотиков, принимаемых внутрь, с антибактериальными препаратами широкого спектра действия бывает малоэффективным, так как дисбактериоз заключается не только в распространении грибковой инфекции.

Производные 8-оксихинолина (мексаформ, мексаза, энтеросептол, интестопан — см. гл. 16), являясь препаратами широкого спектра действия, в значительно меньшей степени подавляют жизнедеятельность сапрофитной кишечной флоры, чем других микроорганизмов. В связи с этим они могут быть использованы для купирования клинических симптомов дисбактериоза и нормализации биоценоза кишечника содержимого.

Препараты висмута (см. выше) тормозят рост стафилококка и энтерококка, нормализуя состав кишечной микрофлоры (табл. 23). Кроме того, они уменьшают броильные процессы в кишечнике.

Биологические препараты являются неотъемлемым компонентом лечения дисбактериоза кишечника, способствуя восстановлению в нем сапрофитной микрофлоры (табл. 23).

К биопрепаратам относятся также препараты типа протейного и стафилококкового бактериофага. Последние, а также колибактерин, бифидумбактерин и, конечно, бификол следует использовать после окончания курса антибактериальной терапии. Лактобактерии допустимо назначать на фоне противомикробных препаратов широкого спектра действия.

## СРЕДСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИИ ЖЕЛЧЕОТДЕЛЕНИЯ

Желчь играет существенную роль в функционировании желудочно-кишечного тракта. Желчные кислоты — стимуляторы перистальтики кишечника, продукции панкреатического сока, эмульгирования и всасывания жиров и жирорастворимых витаминов и, наконец, они — стимуляторы образования плотной и жидкой

Таблица 23

*Биологические препараты для лечения дисбактериоза*

Препарат	Число разовых доз в зависимости от возраста					Режим введения внутрь	Длительность лечения
	до 6 мес	6 мес... 1 год	1...3 года	3...5 лет	5 лет и старше		
Колибактерин	—	4	4	6	8	2 раза в сутки за 30 мин до еды	3...4 нед
Бифидумбактерин	1—2	2—3	3—4	3—4	6—8	2—3 раза в сутки за 30 мин до еды	2...3 нед
Бификол	—	2—3	3—4	5—6	5—6	1—2 раза в сутки за 30 мин до еды	3 нед
Лактобактерин	1—2	2—3	3—4	4—6	4—6	2—3 раза в сутки за 40...60 мин до еды	От 10 дней до 2 мес (и более)

фракции желчи в печени. Последняя выделяется в просвет кишечника в виде главного образом конъюгатов желчных кислот (холевой, дезоксихолевой, хенодезоксихолевой) с глицином или таурином. Меньшая часть желчных кислот выделяется в составе желчи в виде натриевых солей. Конъюгаты желчных кислот (их 80...90% от состава желчи) реабсорбируются и с кровью попадают опять в печень.

Нарушения желчеотделения могут быть разной природы и значимости. Вполне понятно, что они требуют и разного подхода к фармакотерапии, исходя из фармакодинамики желчегонных средств.

Механическое нарушение оттока желчи (обтурационная желтуха) является противопоказанием к использованию желчегонных средств. То же самое относится и к острым воспалительным процессам в паренхиме печени (острый гепатит) или к острым и подострым дистрофиям печени, когда желчеобразование нарушено, но его стимуляция будет иметь следствием увеличение нагрузки на гепатоциты, что нежелательно.

Остальные случаи нарушения желчеотделения можно грубо разделить (с целью оптимизации выбора фармакотерапии, исходя из ее возможностей) на нарушения образования желчи, когда необходима стимуляция этого процесса и возмещение недостающей желчи в кишечнике, и нарушения оттока желчи из желчного пузыря вследствие снижения тонуса его мускулатуры и желчевыводящих путей либо, наоборот, из-за склонности их к спастическим состояниям.

В соответствии с патогенезом нарушений желчеотделения желчегонные средства делят на средства, усиливающие образование желчи (холеретики или холесекретрики), и на средства, способствующие выделению желчи из желчного пузыря в кишечник (холекинетики). Последнее, в свою очередь, можно разделить на препараты, оказывающие спазмолитическое действие и используемые при гипертонической форме дискинезии желчевыводящих путей, и препараты, применяемые при гипотонической форме дискинезии, вызывающие сокращение желчного пузыря и раскрытие сфинктера общего желчного протока.

**Холеретики животного происхождения** содержат прежде всего желчные кислоты либо в виде натуральной желчи (аллохол, холензим, либобил), либо в виде продукта окисления холевой кислоты — дегидрохолевой кислоты (хологон).

Всем этим препаратам присуща способность, во-первых, восполнять недостаток желчи в кишечнике, стимулируя соответствующие рецепторы в слизистой оболочке, перистальтику кишечника, эмульгируя жиры и улучшая их всасывание, а, во-вторых, стимулировать секреторную функцию печени, ток желчи по желчным ходам, координированную деятельность мускулатуры желчного пузыря и желчевыводящего протока со сфинктером Одди.

Исходя из сказанного, перечисленные препараты применяют при холангитах, хрониче-

ских гепатитах и холециститах, привычных запорах, обусловленных гипотонией тонкой и толстой кишки.

Кислота дегидрохолевая (хологон) преимущественно стимулирует образование жидкой фракции желчи, существенно усиливает кровоток в печени. Ее относят к «гидрохолесекретикам». Увеличивает также диурез.

Выпускают в таблетках по 0,2 г. Детям назначают после еды 3 раза в день: до 1 года — 0,01...0,02 г; от 1 до 5 лет — 0,03...0,1 г; от 5 до 12 лет — 0,2...0,25 г.

Аллохол содержит в 1 таблетке общей массой 0,21 г: желчи сгущенной — 0,08 г; экстракта чеснока — 0,04 г; экстракта крапивы — 0,005 г; угля активированного — 0,025 г; остальное — вспомогательные вещества. Кроме эффектов, обычных для холесекретиков, аллохол уменьшает процессы гниения и брожения в кишечнике, метеоризм.

Помимо таблеток указанного выше состава, аллохол выпускают в специальных таблетках для детей, покрытых оболочкой (Tablettae «Allocholum» obductae pro infantibus). Эти детские таблетки содержат половинные количества ингредиентов по сравнению с таковыми в таблетках для взрослых.

Принимают аллохол внутри после еды. Детям дают в возрасте до 7 лет по 1 детской таблетке; старше 7 лет — по 2 таблетки 3 раза в день в течение 3...4 нед. После 3 мес перерыва курсы лечения аллохолом можно повторять 2—3 раза.

У отдельных больных при приеме аллохола возможно развитие аллергических реакций и диарей, в таких случаях прием препарата следует прекратить.

Либобил содержит в 1 таблетке 0,2 г лиофилизированной бычьей желчи. Таблетки заключены в оболочку, обеспечивающую устойчивость ее в кислой среде желудка и предохраняющую слизистую оболочку желудка от действия на нее желчи. Оболочка растворяется в желудочной среде кишечника.

Назначают либобил взрослым по 1—3 таблетки в конце еды 3 раза в день в течение 1...3 мес.

Холензим. Таблетка препарата содержит, кроме сухой желчи, высушенную поджелудочную железу и высушенную слизистую оболочку тонких кишок убойного скота (каждого ингредиента по 0,1 г). Кроме обычных для холеретиков эффектов, холензим улучшает переваривание пищи в кишечнике за счет содержания трипсина и амилазы.

Назначают холензим внутрь после еды по 1 таблетке 1—3 раза в день.

**Синтетические холеретики.** Оксафенамид (осалмид), кроме стимуляции образования и выделения желчи, оказывает спазмолитическое действие на желчевыводящие пути. Таким образом, оксафенамид является препаратом смешанного действия: и холесекретического, и холекинетиического. Рекомендуется сочетание оксафенамида с противомикробными и спазмолитическими препаратами при необходимости.

Выпускают оксафеинамид в таблетках по 0,25 г. Назначают детям школьного возраста по 1–2 таблетки 3 раза в день перед едой. Курс лечения — 15...20 дней.

Циквалон оказывает не только холесекретирующее, но и противовоспалительное действие. Выпускают в таблетках по 0,1 г. Назначают, как оксафеинамид. В первые дни приема возможно ощущение горечи во рту, чувства давления в области печени и желчного пузыря. Эти явления проходят самопроизвольно.

Никодин — производное амида никотиновой кислоты и формальдегида. Стимулирует продукцию желчи, улучшает трофику печени, обладает противомикробным действием. Применяют никодин не только в качестве желчегонного средства, но и как противонифекционный препарат (гастрозитериты, инфекции мочевыводящих путей, особенно вызванные кишечной палочкой). При необходимости никодин назначают вместе с антибиотиками, спазмолитиками и анальгетиками.

Выпускают никодин в таблетках по 0,5 г. Детям старшего школьного возраста назначают по 0,5...1 г за 30 мин до еды 3 раза в день (запивать  $\frac{1}{2}$  стакана воды).

**Холеретики растительного происхождения.** Экстракт бессмертника сухой содержит экстракт из цветков бессмертника в смеси с молочным сахаром. По действию 1 часть экстракта соответствует 4 частям цветков бессмертника. Стимулирует образование и отделение желчи, увеличивает содержание в ней кофакторов желчных кислот. Назначают детям старшего возраста и взрослым по 1 г 3 раза в день за 30 мин до еды. Обычный курс лечения длится 2...3 нед.

Фламин — это сухой концентрат бессмертника, выпускаемый в таблетках по 0,05 г. Детям фламин назначают по 0,01...0,05 г за 30 мин до еды 3 раза в день на протяжении 10...40 дней.

Экстракт кукурузных рылец жидкий представляет собой жидкий экстракт (1:1 на 70% спирте) кукурузных столбиков с рыльцами, собранных в период цветения кукурузы. Препараты из кукурузных рылец (а кроме экстракта, готовят также отвары

и настои) обладают желчегонным и мочегонным действием. Они увеличивают секрецию желчи, делают ее менее вязкой, уменьшают в ней количество билирубина, увеличивают содержание в крови протромбина и ускоряют ее свертывание.

Назначают экстракт кукурузных рылец по 5–10–20–30 капель (в зависимости от возраста) 2–3 раза в день перед едой.

Холосас — сироп из густеющего водного экстракта плодов шиповника и сахара. Назначают детям по  $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{2}$  чайной ложки 2–3 раза в день перед едой.

**ХолекINETические средства**, как уже было сказано выше, делятся на 2 подгруппы. 1-я из них используется при *гипертонической форме дискинезий* желчевыводящих путей. К этой подгруппе холекINETических средств относятся препараты с периферическим м-холинотропическим действием (см. выше) и миотропные спазмолитики группы папаверина (см. гл. 6). При сочетании нарушения желчесекретирующей функции печени с гипертонической формой дискинезий желчевыводящих путей применяют либо холесекрететики, обладающие спазмолитическим свойством (оксафеинамид), либо комбинацию холесекретиков со спазмолитическими препаратами.

ХолекINETИКИ 2-й подгруппы применяются при *гипомоторной форме дискинезий* желчевыводящих путей. К ним относятся шестиаомные спирты (сорбит, ксилит, маннит) и магния сульфат. Эти вещества повышают осмотическое давление в просвете двенадцатиперстной кишки (магния сульфат) и раздражают ее слизистую оболочку, что приводит к освобождению холестоккинии. Последний, кроме других эффектов, вызывает сокращение мускулатуры желчного пузыря и расслабление сфинктера Одди (общего желчного протока). Сорбит способен усиливать продукцию желчи.

Назначают сорбит за 30 мин до еды 2–3 раза в день в виде 10% раствора по 30...50...100 мл. Ксилит принимают после еды по 20...25 г (взрослым) 1–2 раза в день, запивая теплым чаем. Магния сульфат дают в виде 20...25% раствора по 1 чайной, десертной или столовой ложке (в зависимости от возраста) 1–3 раза в день перед едой.

## Глава 16. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Главными лекарственными средствами, применяемыми при лечении этих заболеваний, являются вещества, подавляющие жизнедеятельность или уничтожающие возбудителей инфекции.

В данной главе будут рассмотрены основные препараты, используемые педиатрами общего профиля: антибиотик, сульфаниламиды, интродуцеры, оксиквотины, нитроимидазолы и некоторые другие противомикробные средства, противовирусные, противоглистные средства, средства, подавляющие грибы. Одновременно больному ребенку по показаниям назначают препараты, активирующие иммунные свойства организма — иммуностимуляторы, которые мы также обсудим в данной главе. Препараты, применяемые в специальных клиниках (противотуберкулезные, противосифилистические, противолепрозные и пр.) в данной главе не рассматриваются.

В процессе лечения детей с инфекционными заболеваниями возникает необходимость применять жаропонижающие, противосудорожные препараты, средства, улучшающие деятельность сердечно-сосудистой, дыхательной систем и пр. Они рассмотрены в соответствующих главах.

### АНТИБИОТИКИ

По механизму действия антибиотики делят на 3 группы.

Препараты 1-й группы: пенициллины, цефалоспорины и некоторые резервные, редко применяемые в педиатрии, антибиотики — нарушают синтез микробной стенки. В результате подавляется регуляция осмотического давления в микроорганизме, внутрь его устремляется вода; клетка набухает и лопается (бактерицидный эффект).

Препараты 2-й группы: полимиксы, полиеновые антибиотики (нистатин, леворин, амфотерицин В) — угнетают функцию цитоплазматической мембраны микробной клетки. В результате нарушается активный транспорт различных метаболитов как внутрь клетки, так и из нее, подавляются дыхательные и синтетические процессы в микроорганизме (бактерицидный эффект).

Препараты 3-й группы: макролиды (эритромицин, олеандомицин), линкомицин, левомицетин, тетрациклины, аминогликозиды (канамицин и пр.), фузидин, рифамицины — нарушают синтез нуклеиновых кислот или белков микробной клетки (бактериостатический эффект). Исключение составляют аминогликозиды, которые, угнетая функцию цитоплазматической мембраны, дают и бактерицидный эффект. Левомицетин на некоторые микроорганизмы также действует бактерицидно.

Выраженность противомикробного эффекта

антибиотика зависит от количества его молекул, сорбированных на поверхности микробной клетки, следовательно, и от концентрации антибиотика в той среде, где микроорганизмы находятся. Антибиотики, как и другие противомикробные средства, не обладают избирательным влиянием на возбудителей заболеваний, но действуют и на организм человека, вызывая нежелательные эффекты.

Для получения максимального терапевтического эффекта и ограничения нежелательных явлений необходимо соблюдать ряд правил:

1. Выбор антибактериального препарата должен зависеть от чувствительности к нему возбудителя данного заболевания. При назначении препарата, не подавляющего микроорганизм, будет лишь нежелательное действие.

Отдельные штаммы микроорганизмов неодинаково чувствительны не только к одному антибиотику, но даже к их комбинации. Для одного вида (штамма) какая-то комбинация антибиотиков усиливает эффект друг друга, т. е. они синергисты, а для другого эта же комбинация вызывает антагонистический эффект. Левомицетин действует на гемофильную палочку и пневмококк бактерицидно, и его сочетание с бактерицидным ампициллином приводит к потенцированию эффекта, т. е. к синергизму. В то же время левомицетин для энтерококков является бактериостатическим веществом, и его комбинация с ампициллином в приведенном случае является антагонистической. Антагонизм и синергизм между антибиотиками зависят не только от их механизма действия, но и от вида микроорганизмов, на которые они влияют. Ориентировочно можно считать, что возможными (но не обязательно) синергистами являются бактерицидные антибиотики (см. выше), а возможными (но тоже не обязательно!) антагонистами являются комбинации бактериостатических и бактерицидных антибиотиков.

Больше двух антибиотиков применять нельзя, так как при большем числе одновременно назначаемых препаратов легче проявляется антагонизм между ними.

2. Доза препарата должна создавать концентрацию в жидкостях и тканях организма, необходимую для подавления возбудителей заболеваний. Поскольку чувствительность различных микроорганизмов к одному и тому же антибиотику неодинакова, то и величина эффективной концентрации должна быть разной в зависимости от вида возбудителя. Например, ампициллин в небольших концентрациях легко подавляет стрептококки, но для угнетения патогенной кишечной палочки концентрация его должна быть в несколько раз выше. Следовательно, и доза препарата в указанных случаях не может быть одинаковой. Доза зависит от тяжести заболевания; чем она больше, тем выше и доза.

Для лечения менингита необходимо применять только бактерицидные препараты, так как бактериостатические вещества не вызывают терапевтического эффекта. При этом в ЦСЖ должна возникнуть их концентрация, превышающая минимальную бактерицидную в 10 раз и больше. Наиболее подходящим препаратом для этой цели в настоящее время является пefотаксим, хорошо проникающий в ЦСЖ, создающий в ней концентрацию, превышающую минимальную бактерицидную более чем в 10 раз для наиболее часто встречающихся возбудителей менингита (гемофильной палочки, менингококка, пневмококка, а также для сальмонелл, клебселл, протей, серратий и пр.), но не для снежной палочки. Этот антибиотик лучше левомицетина, так как последний не дает бактерицидного эффекта по отношению к грамотрицательным бактериям, стрептококку группы В, и появились штаммы гемофильной палочки, резистентные к нему.

3. Путь введения антибиотика зависит от локализации инфекционного процесса и от особенностей фармакокинетики антибиотика. Например, при лечении пневмоний должны быть назначены препараты, хорошо проникающие в ткань легких и дыхательных путей (эритромицин, фузидин, рифампицин, левомицетин, цефалоспорины, пенициллины). Для подавления инфекции в мокроте надо назначать либо рифампицин, фузидин, эритромицин, либо использовать аэрозоль пенициллинов, либо инстилляцию аминогликозидных антибиотиков.

4. Длительность введения антибиотиков обычно не должна превышать 7...10 дней, при назначении аминогликозидов — 6...7 дней. Более длительные курсы лечения допустимы лишь при менингите, сепсисе, тяжелых пневмониях, эндокардитах, остеомиелите и некоторых других тяжелых заболеваниях.

5. Необходимо учитывать сопутствующие заболевания у ребенка. Особенно важно контролировать функцию почек и печени. При нарушении выделительной функции почек (о чем судят по снижению клиренса креатинина, увеличению уровня мочевины в крови) экскреция многих антибиотиков, особенно аминогликозидов, тетрациклинов, цефалоспоринов, замедляется; при повторных введениях они накапливаются в организме, что способствует возникновению их токсических эффектов. При нарушении выделительной или обезвреживающей функции печени накапливаются антибиотики, элиминлируемые печенью. Особенно это относится к левомицетину.

6. Педиатр должен учитывать возрастные особенности фармакокинетики антибиотиков в первые месяцы жизни ребенка, особенно у новорожденных, у которых функция элиминирующих органов — печени и почек — еще недостаточно развита. Необходимо знать, что детям первого года жизни такие антибиотики, как левомицетин, аминогликозиды (парентерально), можно назначать лишь в крайней необходимости, при угрожающих жизни состояниях. При использовании указанных анти-

биотиков необходимо постоянно контролировать состояние ребенка и знать, как предотвратить или устранить вызываемые ими нежелательные эффекты. Тетрациклины не назначают детям до 8 лет, левомицетин — до 3 лет (назначают с большой осторожностью, желательное под контролем его уровня в плазме крови).

7. При использовании антибиотиков нельзя одновременно назначать препараты, способствующие возникновению их токсических эффектов. Например, при применении аминогликозидов нельзя назначать фуросемид, этакриновую кислоту, усиливающую их ототоксическое действие, пefалоридин, пefалотин, стрептомицин, усиливающие их нефротоксическое действие; мнорелаксанты линкомицин или клиндамицин, усиливающие их блокирующее влияние на нервно-мышечную передачу импульсов.

8. У детей с низкой иммунной реактивностью одновременно с антибиотиками необходимо назначать препараты, повышающие сопротивляемость организма к инфекции и способствующие регенерации поврежденных воспалительным процессом тканей.

## ПЕНИЦИЛЛИНЫ

Различают естественные пенициллины, получаемые из культуральной жидкости, в которой размножались продуценты — бензилпенициллин (пенициллин), феноксиметилпенициллин (пенициллин-фау), бициллины, и полусинтетические.

**Бензилпенициллин** — чрезвычайно распространенный антибиотик. Наиболее чувствительны к бензилпенициллину пенициллинзонагативные штаммы стафилококков, пневмококков, стрептококков, клостридий, менингококков, гонококков, бледная спирохета. Для их подавления необходима концентрация антибиотика от 0,012...0,24 ЕД в 1 мл плазмы крови. Однако многие штаммы названных микроорганизмов, особенно стафилококков, продуцируют большие количества  $\beta$ -лактамазы и поэтому резистентны к нему.

**Фармакокинетика.** Бензилпенициллин из желудочно-кишечного тракта практически не всасывается (табл. 24) и не только потому, что он неустойчив в кислой среде желудка, но в основном потому, что его инактивирует  $\beta$ -лактамаза кишечной микрофлоры. Вводят его внутримышечно, внутривенно, индомбально.

При внутримышечном введении бензилпенициллин быстро всасывается в кровь, создавая в ней эффективную концентрацию через 15 мин, сохраняющуюся 3...4 ч. Из крови он хорошо проникает в слизистые оболочки, легкие, в которых возникает концентрация в 25...50% от сыровоточной. В ликвор проникает плохо, при воспалении мозговых оболочек максимальная концентрация составляет 10...15% от уровня в крови. При этом очень велики индивидуальные различия в концентрациях. Для лечения менингита преимущественно

Фармакокинетика пенициллинов

Препарат	Путь введения	Всасывание из желудочно-кишечного тракта	Основной путь элиминации		$t_{1/2}$ полу-выведения, ч		Необходимость снижения дозы при почечной недостаточности
			поч-ки	печень, %	в норме	при почечной недостаточности	
Бензилпенициллин	В/в, в/м	10...20%	+	20	0,5	6...20	Да
Пенициллин-фау	Внутрь	60%	+	55	1	6...24	»
Клоксациллин	»	50%	+	20	0,5	0,8	Нет
Оксациллин	»	30%		95	0,5	1	»
Ампициллин	в/в, в/м	30...60%	+	15	1	5...20	»
Амоксициллин	Внутрь, в/м, в/в	80...90%	+		1	5...20	»
Карбенициллин	Внутрь	0	+		1,1	15	»

используются внутримышечный и внутривенный пути введения. Мало проникает в периферическую, синовиальную жидкости; в них концентрация всего 20% от уровня в плазме крови. Очень мало попадает в просвет бронхов, в мокроту его почти не обнаруживают. Поэтому при лечении соответствующих больных, помимо внутримышечных инъекций, вводят препарат в полость плевры, сустава или в виде аэрозолей.

Выводится бензилпенициллин из организма преимущественно почками, в основном (80%) путем активной секреции в проксимальных канальцах, но отчасти (20%) и клубочковой фильтрацией. У взрослых и детей старше месяца это происходит быстро, и за 8 ч из организма выводится 90% введенной дозы. У новорожденных первой недели жизни элиминация происходит значительно медленнее, но уже к концу месяца — примерно с такой же скоростью, как у взрослых. Поэтому на первой неделе жизни его вводят 2 раза в сутки, после нее — 3—4 раза, а после месяца, как и взрослым, 4—6 раз в сутки.

Введение бензилпенициллина (как и других пенициллинов) детям первых месяцев жизни с незрелой почкой может привести к стимуляции активного транспорта-эскреции этих антибиотиков канальцами почек. Это приводит к усилению их эскреции и снижению концентрации в плазме крови. Для создания эффективной концентрации в крови и тканях дозу антибиотиков этой группы детям первого года жизни необходимо постепенно увеличивать и ни в коем случае не снижать в процессе лечения. У детей с уже созревшей почкой такого явления не обнаруживают.

**Показания к применению.** Бензилпенициллин показан при заболеваниях, вызванных чувствительными к нему микроорганизмами: ангины, скарлатина, острая и хроническая пневмония, сепсис, раневые инфекции, подострый септический эндокардит, гнойные инфекции кожи, мягких тканей, отит, эпидемический менингит, сифилис, гонорея.

Противопоказан бензилпенициллин детям с повышенной чувствительностью к нему; детям, у которых на предыдущее введение были нежелательные реакции. Опасно назначать пенициллин детям, страдающим бронхиальной астмой, крапивницей, сенной лихорадкой и другими аллергическими заболеваниями. Необходимо большая осторожность при применении пенициллина у детей с аллергическими реакциями на другие антибиотики.

**Нежелательные эффекты.** Бензилпенициллин — малотоксичный антибиотик, поэтому можно вводить его большие дозы. Однако при появлении высоких концентраций в плазме крови возрастает его проникновение в ликвор и мозг, что приводит к возникновению нейротоксических эффектов: галлюцинаций, бреда, повышению возбудимости ЦНС, нарушению регуляции артериального давления (что проявляется в существенных его колебаниях на протяжении суток), судорогам. Все эти явления — результат антагонизма с  $\gamma$ -аминомасляной кислотой (ГАМК) — медиатором торможения в ЦНС. Наиболее часты при введении бензилпенициллина аллергические реакции.

**Взаимодействие.** Бензилпенициллин следует вводить отдельным шприцем, так как он химически несовместим со многими веществами: основаниями, растворами солей тяжелых и щелочно-земельных металлов, гепарином, гентамицином, линкомицином, левомицетином, тетрациклинами, амфотерицином В, нимуноглобулином, барбитуратами, эуфиллином и пр.

Бензилпенициллин фармакологически несовместим с макролидами (олеандомицином и эритромицином), тетрациклинами, полимиксином М (взаимное снижение эффективности). Синергидной является комбинация бензилпенициллина с аминогликозидами и цефалоспорином. Бутадион и глюкокортикоиды ускоряют элиминацию его из организма.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Бензилпенициллин выпускают в виде натриевой, калиевой и новокаиновой солей. Нат-

рневую и калиевую соли бензилпенициллина выпускают во флаконах, содержащих 250 000, 500 000 и 1 000 000 ЕД.

Натриевую соль бензилпенициллина вводят внутримышечно, внутривенно, а также эндолумбально, в виде аэрозолей, интраназально, в конъюнктивальный мешок и пр. Калиевую соль бензилпенициллина вводят только внутримышечно или применяют местно. Внутривенно и тем более эндолумбально ее вводить нельзя (могут возникнуть тяжелые нарушения ЦНС, развиться параличи, смерть).

Суточная доза этих препаратов бензилпенициллина составляет от 50 до 500 и даже до 1000 тыс ЕД на 1 кг массы тела.

Перед внутримышечным введением названных солей бензилпенициллина во флакон стерильной иглой вводят (через протертую спиртом пробку) 1...3 мл воды для инъекций, изотонического раствора натрия хлорида или 0,5% раствора новокаина. В растворе новокаина возможно образование осадка, но это не препятствует выполнению инъекции. Внутримышечно препарат вводят 4-6 раз в сутки.

Для внутривенного медленного введения натриевую соль пенициллина растворяют в 5...10 мл воды для инъекций или изотонического раствора натрия хлорида и вводят в течение 3...5 мин. Для внутривенного капельного введения натриевую соль пенициллина растворяют в 30...100 мл 5...10% раствора глюкозы и вливают со скоростью 60...80 капель в минуту. Внутривенно вводят 2 раза в сутки, а между ними — внутримышечно.

Для эндолумбального введения 2000...5000 ЕД натривой соли пенициллина растворяют в воде для инъекций или в изотоническом растворе натрия хлорида (1000 ЕД в 1 мл). После пункции извлекают 3...5 мл ликвора и смешивают его с равным объемом раствора пенициллина, затем вводят со скоростью, не превышающей 1 мл/мин. Эндолумбальные инъекции производят 1 раз в сутки, обычно 2...3 дня, переходя затем на внутримышечные инъекции.

Для приготовления аэрозоля необходимую дозу натривой или калиевой соли пенициллина (50...300 тыс ЕД) растворяют в 3...5 мл дистиллированной воды. Ингаляции продолжают 10...30 мин производят 1-2 раза в сутки.

Новокаиновую соль пенициллина выпускают во флаконах по 300, 600 и 1200 тыс ЕД. Перед употреблением содержимое флакона растворяют в 3...4 мл воды для инъекций или изотонического раствора натрия хлорида, интенсивно встряхивают; образовавшуюся суспензию немедленно набирают в шприц и вводят глубоко в мышцу ягодицы через толстую иглу (диаметром 0,8 мм). Перед введением обязательно проверить, не попала ли игла в сосуд. При выполнении инъекции нельзя с силой нажимать на поршень шприца, чтобы не произошло разрыва сосуда и попадания суспензии в кровь, образования тромба и нарушения кровоснабжения из-за него.

**Феноксиметилпенициллин (пенициллин-фау) —**

кислотостабильный, не разрушаемый β-лактамазой пенициллин. Спектр его действия практически такой же, как у бензилпенициллина.

**Фармакокинетика.** Удовлетворительно всасывается из желудочно-кишечного тракта (30...50% введенной дозы), хотя и не создает высоких концентраций в плазме крови и тканях. В крови на 79% связан с белками; в лимфе его концентрация составляет 65% от уровня в плазме крови. В разные ткани он проникает в неодинаковой степени: в мышцах — 10% от его уровня в плазме; в сердце, селезенке и печени — 20%; в стенке кишечника — 190% и в почках — 660% (экспериментальные данные). В ушной лимфе человека он содержится в терапевтической концентрации. Эффективная концентрация в крови после приема внутрь 20 мг/кг препарата сохраняется 2...3 ч, после чего падает почти до нуля. Поэтому принимать препарат надо минимум 4, а лучше — 6 раз в день.

Элиминация феноксиметилпенициллина происходит преимущественно путем экскреции с мочой (30...50%) в неизменном виде. Около 30% принятой дозы выводится с фекалиями. Частично названный антибиотик подвергается биотрансформации (в стенке кишечника и в печени), превращаясь в неактивную пенициллоновую кислоту и в два активных метаболита (парагидрокс- и дигидрокс-производные исходного вещества). У детей до 6 мес его элиминация происходит несколько медленнее, чем в более старшем возрасте, и в плазме крови обнаруживают более высокие концентрации антибиотика.

**Показания к применению.** Применяют феноксиметилпенициллин при инфекциях, вызванных чувствительными к пенициллину возбудителями, когда не нужны высокие концентрации антибиотика в крови и тканях. Преимущественно используют при лечении детей с заболеваниями верхних дыхательных путей, отитом, скарлатиной. Иногда его назначают днем (2-3 раза), между утренней и вечерней инъекциями бензилпенициллина, ребенку, находящемуся на лечении дома.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Феноксиметилпенициллин выпускают в трех лекарственных формах: таблетки по 0,1 и 0,25 г; драже по 0,1 г; порошок для приготовления суспензии. Порошок выпускают во флаконах, содержащих 1,24; 0,62 и 0,31 г антибиотика, к которому добавлены сахар, лимонная кислота, натрия бензоат и малиновое эссенция. Для получения суспензии к порошку добавляют 100, 50 или 25 мл кипяченой (охлажденной) воды соответственно. В 1 мл суспензии содержится 12,4 мг, или 2000 ЕД антибиотика.

Для лучшего всасывания препарат надо принимать натощак, за час до еды или через 2 ч после еды.

Суточная доза препарата — 50...100 тыс ЕД/кг детям до 12 лет, старше 12 лет — 1 г; ее делят на 4-6 приемов (1 мг соответствует 1600 ЕД).

**Изоксасолипенициллины (оксациллин, флоксациллин, диклоксациллин) —** полусинтетические

препараты, устойчивые к кислой среде и к  $\beta$ -лактамазе стафилококков; оксациллин способен даже ее угнетать и поэтому способствовать действию других пенициллинов, разрушаемых этим ферментом. Эти препараты — антистафилококковые антибиотики, в 50–250 раз сильнее, чем бензилпенициллин, влияя на устойчивые к нему штаммы стафилококков, но в 10–100 раз слабее его влияя на чувствительные к нему штаммы этого возбудителя. Поэтому основное значение они имеют при заболеваниях (пневмония, отиты и пр.), вызванных резистентными к пенициллину стафилококками.

**Оксациллина натриевая соль.** *Фармакокинетика.* Из желудочно-кишечного тракта всасывается удовлетворительно. 17...27% введенной дозы выводится почками в неизменном виде, примерно столько же — в виде активного 5-оксиметилного метаболита, и 16% — в виде неактивной пенициллонной кислоты. Биотрансформация оксациллина происходит в печени.

В плазме крови он на 92...95% связан с белками. Свободная фракция удваивается при одновременном назначении некоторых сульфаниламидов, например этизола.

После внутривенного введения его обнаруживают в амниотической жидкости, при приеме внутрь — в молоке матери. Существенные количества выводятся с желчью. Оксациллин неплохо проникает в костную ткань и синовиальную жидкость, но не через гематоэнцефалический барьер и в ткани глаза. В легких его концентрация составляет  $\frac{1}{4}$  от концентрации в сыворотке крови.

**Клоксациллина натриевая соль.** *Фармакокинетика.* Препарат может быть назначен внутривенно или внутрь. Из желудочно-кишечного тракта всасывается примерно 50% введенной дозы. Препарат быстро подвергается биотрансформации, уже через час в сыворотке обнаруживают его 30% в виде метаболита, а через 2 ч — более 50%. Клоксациллин на 94...96% связан с белками плазмы крови. Свободная фракция возрастает в 3 раза у больных с уремой. Он препятствует связыванию билирубина с белками плазмы, что может способствовать возникновению билирубиновой энцефалопатии у новорожденных.

При почечной недостаточности выведение клоксациллина с мочой снижается на 40%, но не изменяется при гемодиализе.

*Формы выпуска, дозы и режим применения.* Оксациллина натриевую соль выпускают в таблетках по 0,25 и 0,5 г; в капсулах по 0,25 г и во флаконах по 0,25 и 0,5 г. Внутрь его принимают 4–6 раз в день после еды. Для парентерального введения растворы приготавливают непосредственно перед употреблением. При внутримышечном введении содержимое ампулы (0,25 и 0,5 г) растворяют в 1,5 и 3 мл воды для инъекций соответственно. При струйном внутривенном введении содержимое флакона растворяют в 5 мл воды для инъекций или изотонического раствора натрия хлорида и вводят в течение 5...10 мин. Для внутривенного

капельного вливания содержимое флакона растворяют в изотоническом растворе натрия хлорида или глюкозы (0,5...2 мг в 1 мл) и вводят в течение 1...2 ч со скоростью до 80 капель в минуту.

Оксациллин и клоксациллин назначают в суточной дозе 30...100 мг/кг, разделенной на 3–4 приема: через рот, внутримышечно или внутривенно (струйно или капельно).

Полусинтетические пенициллины широкого спектра действия: ампициллин, амоксициллин, карбенициллин.

**Ампициллин** — полусинтетический пенициллин, устойчивый в кислой среде, но разрушаемый  $\beta$ -лактамазами микроорганизмов. Он влияет на многих возбудителей инфекционных заболеваний, но для педиатрии особое значение имеет его способность подавлять ряд грамотрицательных бактерий: гемофильную палочку, возбудителя коклюша, гонококки, менингококки, некоторые виды протей, токсигенные штаммы кишечной палочки, а также возбудителей лишероза, энтерококки. При заболеваниях же, вызванных стафилококками, стрептококками групп А, В, пневмококками, ампициллин менее активен, чем бензилпенициллин.

*Фармакокинетика.* Из желудочно-кишечного тракта всасывается 30...50% принятой дозы ампициллина. Пища задерживает начало и полноту его всасывания. При внутримышечном введении натривой соли ампициллина 87% введенной дозы всасываются в течение 3 ч; если ампициллин вводят в виде суспензии тригидрата, то всасывание происходит еще медленнее. При внутривенном введении в плазме крови немедленно возникает максимальная концентрация, которая биэкспонентно снижается:  $t_{1/2}$  равен 1...1,5 ч. Сывороточный клиренс при этом равен 350 мл/мин, а с мочой выводится 85% введенной дозы. При внутримышечном введении и приеме внутрь  $t_{1/2}$  препарата несколько больше, чем при внутривенном.

Выводится ампициллин преимущественно в неизменном виде почками, лишь 10% его подвергаются биотрансформации в неактивный метаболит. С желчью выводится очень мало антибиотика, но все же в количествах, которые создают в ней активную концентрацию (примерно как в сыворотке крови). В крови 18...29% ампициллина связано с белками, в эритроциты он не проникает и не связывается с ними.

Ампициллин легко проникает в синовиальную жидкость, создавая в ней такую же концентрацию, как в сыворотке крови. В ликворе его концентрация равна 40% от сывороточной, но при воспалении мозговых оболочек возрастает до 70...95%. После внутривенного введения его активная концентрация в ликворе сохраняется 24 ч и больше. В другие жидкости он проникает хуже: в назальный секрет — 10%, в бронхальный секрет — 5%, в слезы и слюну — 1% от уровня в сыворотке крови.

У погибших детей, получавших ампициллин, наибольшая его концентрация обнаружена

в почках, затем (в убывающем количестве) в легких, селезенке, ликворе, надпочечниках, печени, мозге.

У беременных женщин концентрация ампициллина в плазме крови в 2 раза меньше, чем у небеременных, так как у них почечный клиренс в 2 раза больше. В плаценте и крови пуповины его концентрация такая же, как в крови матери. Но в тканях плода (сердце, легкие, печень, почки, ликворе) его концентрация составляет 10...50% от уровня в сыворотке крови матери.

$t_{1/2}$  ампициллина у новорожденных первого дня жизни — 3,4 ч, на 2,5-й день — 2,2 ч, а к 4 мес — так же, как у взрослых, — 1,1 ч. Ребенок может получить ампициллин с молоком матерн, так как в нем обнаруживают 10...30% от его уровня в плазме крови.

**Показания к применению.** Применяют ампициллин при менингите, особенно вызванном гемофильной палочкой, при сепсисе, тяжелых пневмониях. В этих ситуациях его вводят внутривенно, реже — внутримышечно. При тяжелых заболеваниях желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей, отитов и пр. его можно назначать внутрь. Невоспавшийся из желудочно-кишечного тракта ампициллин вызывает раздражение слизистой оболочки кишечника (что может вызвать диарею) и кожи вокруг анального отверстия. Наиболее часто это осложнение возникает у новорожденных.

При приеме ампициллина может возникнуть псевдоаллергическая реакция, не связанная с образованием иммуноглобулинов. Она появляется в виде характерной сыпи (чаще макулярной, реже в виде папул, иногда пурпурия с десквамацией и окрашиванием кожи) на внутренней поверхности конечностей. Сыпь обычно исчезает в течение 6 дней, несмотря на продолжающееся введение ампициллина. Наиболее часто эта сыпь возникает у детей с нефункционным мононуклеозом и цитомегалией.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Ампициллин выпускают в виде кислоты, тригидрата и натривой соли. Ампициллин (кислоту) выпускают в таблетках и капсулах по 0,25 г, назначаемых внутрь 4—6 раз в день. Ампициллина тригидрат также выпускают в таблетках и капсулах по 0,25 г, назначаемых через рот 4—6 раз в сутки.

Ампициллина натриевую соль выпускают во флаконах, содержащих 0,25 или 0,5 г препарата, в комплексе с ампидамин (по 2 мл воды для инъекций).

Для внутримышечного введения порошок флакона растворяют в 1,5...2 мл воды для инъекций. Для внутривенного введения содержимое флакона растворяют в 10...20 мл воды для инъекций или изотонического раствора натрия хлорида. Приготовленные растворы должны быть немедленно введены, хранить их нельзя. Инъекции производят 4—6 раз в сутки.

Суточная доза ампициллина для детей в среднем 100 мг/кг, но при тяжелых заболеваниях (токсическая пневмония, сепсис, менингит) дозу увеличивают до 200...300 и даже до 400 мг/кг. Эту дозу делят на 4—6 приемов.

От дозы 400 мг/кг в сутки у ребенка могут возникнуть судороги, поэтому перед введением ампициллина в высоких дозах следует назначить ему сибазон (фенобарбитал менее желателен, так как увеличивает биотрансформацию антибиотика и снижает его концентрацию в жидкостях и тканях организма).

**Амоксициллин** — полусинтетический пенициллин, устойчивый в кислой среде. По спектру действия похож на ампициллин.

**Фармакокинетика.** Из желудочно-кишечного тракта и мышц всасываются 80...90% введенной дозы. Пища практически не влияет на всасывание антибиотика, лишь немного задерживая его начало. В сыворотке крови 17...21% амоксициллина связан с белком.

Через гематоэнцефалический барьер проникает умеренно, но при менингите в достаточном количестве — для создания эффективных концентраций. В желчи и интерстициальной жидкости его концентрация составляет 50% от сывороточной, в бронхиальном секрете — всего 7%, у детей раннего возраста в этом секрете отмечают и большие концентрации. В перитонеальной жидкости, при наличии воспаления в полости брюшины, уровень амоксициллина такой же, как в сыворотке крови. В молоке женщин выявляют лишь следы антибиотика.

Начиная с 4 мес постнатальной жизни, фармакокинетика амоксициллина не отличается от таковой у взрослых.

Основной путь выведения амоксициллина — почки. С мочой выводятся 50...70% дозы независимо от способа его введения, из них 35% — в виде неактивного метаболита. У новорожденных, получавших его в суточной дозе 150 мг/кг (в 2 приема), в моче выявляют концентрацию 3140 мг/мл.

Сывороточный клиренс амоксициллина при нормальной функции почек — 5,5 мл/(мин·кг), и  $t_{1/2}$  равен 1...1,5 ч. При снижении выделительной функции почек, когда клиренс креатинина снижен, например, до 55 мл/мин, выведение амоксициллина замедляется. При хронической почечной недостаточности сывороточный клиренс его падает до 0,37 мл/(мин·кг). Во время гемодиализа он возрастает у таких больных до 1,16 мл/(мин·кг).

Амоксициллин с успехом применяют для лечения менингитов, вызванных гемофильной палочкой, менингококками и другими чувствительными к нему микроорганизмами; отитов, синуситов. Отмечена в 98% случаев его эффективность при воспалении среднего уха у детей. Новорожденным, в том числе недоношенным, с высоким риском инфицирования (меконий в околоплодной жидкости) его назначают с профилактической целью. При этом отмечают хороший результат. Поскольку он лучше ампициллина всасывается из желудочно-кишечного тракта, то признаки раздражения слизистой оболочки кишечника и дисбактериоз наблюдают реже, но все же у 14% детей, особенно первых месяцев и лет жизни, это осложнение выявляют, а у отдельных детей появляются тошнота и сыпь.

**Дозы и режим введения.** Амоксициллин вводят через рот и внутримышечно. Суточная доза 150...300 мг/кг, разделенная на 4—6 введений. Новорожденным 150 мг/кг в сутки в 2 приема, можно через рот.

**Карбенциллина диатригвая соль.** Основное значение имеет как препарат, подавляющий синегнойную палочку, нидлоположительный протей и бактериды. При других инфекциях его применяют редко, хотя он и подавляет многие грамотрицательные бактерии.

**Фармакокинетика.** Вводят внутривенно или внутримышечно, так как из желудочно-кишечного тракта не всасывается. В крови 50% антибиотика связаны с белками. В ткани он проникает неодинаково: наибольшие его концентрации, превышающие уровень в плазме крови, обнаруживают в почках (за исключением больных с патологией этого органа), в плевральной жидкости — 50%, в перитонеальной жидкости — 20...40%, в костях — 10%, в легких и печени — меньше 3%, в мозге и селезенке его практически нет. Для создания терапевтической концентрации в ликворе его вводят 1 раз в сутки в желудочки мозга, интратекально или эндолумбально. Одно введение создает эффективную концентрацию, сохраняющуюся 24 ч. При лечении дыхательных путей его, помимо обычного парентерального введения, назначают в виде аэрозоля.

Выводится карбенциллин почками путем фильтрации, за 24 ч после внутривенного введения в моче обнаруживают 90%, а после внутримышечного — 80% введенной дозы, из них 92% — в неизменном виде. Остальные 8% подвергаются биотрансформации, превращаясь в бензилпенициллин и в неактивную пенициллоновую кислоту. С желчью выводится всего 0,1% дозы.  $t_{1/2}$  у детей с 2...3 мес и у взрослых равен 60 мин, в связи с замедленным выведением почками у новорожденных на первой неделе жизни — 4...6 ч, с 1-й по 4-ю неделю — 2,3...5 ч. Скорость элиминации карбенциллина снижается при падении клиренса креатинина. У больных с почечной недостаточностью  $t_{1/2}$  может увеличиться до 10...15 ч. У детей с сахарным диабетом элиминация карбенциллина происходит скорее.

Карбенциллин может вызывать ряд *нежелательных эффектов*. Среди них наибольшее значение имеют: геморрагии (результат торможения агрегации тромбоцитов), задержка натрия и воды в организме (карбенциллин применяют в виде диатригвой соли); потеря калия, сопровождаемая гипокалиемией и гипокальциемией (результат тормозящего влияния карбенциллина-аниона на транспорт калия в каиалах почек).

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Карбенциллина диатригвую соль выпускают во флаконах, содержащих 1 г препарата. Для внутримышечных введений содержимое флакона растворяют в 2 мл воды для инъекций. Для внутривенного введения 1 г препарата растворяют в 20 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида и вводят затем со скоростью 50—100 капель

в минуту. Инъекции проводят обычно 4—6 раз в сутки.

У детей первой недели жизни суточная доза карбенциллина — 200...250 мг/кг, ее делают на 2 инъекции. С 1-й по 4-ю неделю жизни суточная доза — 300...400 мг/кг (делают на 3—4 введения). После месяца жизни суточная доза составляет 200...400 мг/кг (4—6 введений), для взрослых — 4...8 г в сутки. Для применения в виде аэрозоля 0,5...1 г препарата растворяют в 3...5 мл воды. Процедуру производят 3—4 раза в день. Эндолумбально детям до 2 лет вводят 10 мг, после 2 лет — 20 мг препарата (1 раз в сутки).

## ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

Это полусинтетические производные цефалоспоровой кислоты. В СССР используют препараты 1-го поколения: цефалоридин (цепорин), цефалотин (кефлин), цефазолин (кефзол), цефалексин (кефлекс, цепоксекс); 2-го поколения: цефуроксим (кетцеф), цефамандол (лекацеф); 3-го поколения: цефотаксим (клафоран).

Цефалоспорины характеризуются устойчивостью в разной степени к  $\beta$ -лактамазам стафилококков, поэтому они подавляют большинство резистентных к бензилпенициллину штаммов этих микроорганизмов. Наименее резистентны к этим ферментам цефалоридин (цепорин) и цефазолин (кефзол), а наиболее резистентны цефалотин (кефлин). 2-е и 3-е поколения цефалоспоринов устойчивы к  $\beta$ -лактамазам грамотрицательных бактерий. Особенно устойчивы к ним цефуроксим (кетцеф) и цефотаксим (клафоран).

Цефалоспорины 1-го поколения угнетают большинство стафилококков, включая резистентных к бензилпенициллину. Они подавляют большинство стрептококков, но не влияют на энтерококки и пенициллинрезистентные пневмококки. К ним чувствительны многие штаммы кишечной палочки, клостридии (*C. pneumoniae*), протей (*P. mirabilis*), но к ним резистентно большинство других аэробных грамотрицательных бактерий, а также «больничные» штаммы кишечной палочки, клостридий, протей.

Показанием к применению цефалоспоринов 1-го поколения служат стафилококковые заболевания, а также случаи кожных инфекций, чувствительных к бензилпенициллину, у детей с аллергией к нему.

Цефалоспорины 2-го поколения обладают более широким спектром действия на грамотрицательные бактерии. Они угнетают резистентные к цефалотину кишечные палочки, клебселлы, протей (в том числе нидлоположительный), гемофильную палочку, гонококки, различные энтерококки (табл. 25). Однако ни один из этих препаратов не влияет на синегнойную палочку, полнорезистентные («больничные») штаммы грамотрицательных бактерий.

Таблица 25

Активность новых цефалоспоринов (%) в отношении возбудителей, устойчивых к цефалотину (определение с помощью метода дисков)

Препарат	Возбудитель (количество изолятов)						
	S. aureus (119)	E. coli (71)	Citrobacter (31)	Cleidia (20)	Enterobacter (100)	Proteus	
						Serratia (55)	mirabilis (77)
Цефамандол	99	82	55	25	40	20	45
Цефуросим	84	88	50	63	59	42	93
Цефотаксим	89	94	87	100	85	100	100
							индол-положительный (109)
							Achromobacter (114)
							21
							36
							93

Цефалоспорины 3-го поколения — цефотаксим (клафоран) — характеризуются еще более широким спектром действия. Они угнетают патогенные стрептококки, гемофильную палочку и другие виды гемофильных бактерий, гонококки, менингококки, кишечную палочку, клебселлы, сальмонеллы, шигеллы, некоторые штаммы синегнойной палочки. Воздействии на синегнойную палочку усиливается при совместном применении его с аминогликозидами (гентамицин, тобрамицин и пр.). По отношению к стрептококкам и стафилококкам цефалоспорины 3-го поколения менее активны, чем препараты 2-го поколения: природной устойчивостью к ним обладают эритрококки, листерии, некоторые штаммы клостридий (*Cl. difficile*).

**Фармакокинетика.** Из желудочно-кишечного тракта всасывается только цефалексин (90% принятой дозы). Остальные цефалоспорины не только не всасываются, но сильно раздражают слизистые оболочки. Абсорбция цефалексина происходит быстро; максимальная концентрация в крови грудных детей возникает через 30 мин, а у более старших — через 1...2 ч, но она (концентрация) меньше, чем после парентерального введения. Поэтому пероральная доза должна быть в 2—3 раза выше обычной. При внутримышечном введении цефалоспоринов максимальная их концентрация в плазме крови возникает через 30...60 мин, у грудных детей — через 30 мин, иногда раньше.

В плазме крови все они связаны с белками крови, но в разной степени: цефалексин — 10...17%, цефалоридин — 10...30% (при низкой концентрации в крови — до 60%), цефуросим — 33...41%, цефотаксим — 27...60%, цефамандол — 70...80% и цефазолин — 70...90%. В разные ткани они проникают неодинаково.

Цефалоспорины 1-го и 2-го поколений мало проникают через гематоэнцефалический барьер. Поэтому их не рекомендуют назначать при подозрении на начинающийся менингит или при тяжелых инфекциях, способных привести к его возникновению. Есть сообщения о возникновении вторичных менингитов при лечении детей этими цефалоспорином.

Элиминируют они в основном через почки, преимущественно путем клубочковой фильтрации, но отчасти и канальцевой секрецией. Скорость этого процесса у разных препаратов различна (табл. 26).

При ухудшении функции почек, регистрируемой по снижению клиренса креатинина, отмечаются задержка выведения цефалоспоринов, удлинение их  $t_{1/2}$ : у цефалоридина до 20...24 ч, у цефалотина — до 5,5 ч, у цефалексина — до 5,3 ч, у цефазолина — до 18...36 ч, у цефамандола — до 11 ч, у цефотаксима — до 2,6 ч. При повторном введении возможна их кумуляция, что приводит к увеличению концентрации препарата в плазме крови и в тканях и повышению его токсичности. Поэтому больным со сниженным клиренсом креатинина необходимо вводить препараты реже и в меньших дозах (табл. 27).

При накоплении цефалоспоринов в чрезмерно высоких концентрациях в плазме крови их можно удалить путем гемодиализа; перитонеальный диализ в большинстве случаев мало эффективен.

Биотрансформация в организме подвергаются цефалотин и цефотаксим (30 и 40% от введенной дозы соответственно), преимущественно в печени и почках, а цефалотин — и в сосудистом сплетении желудочков мозга. Оба превращаются в дезацетильные метаболиты. Метаболит цефалотина неактивен, а метаболит цефотаксима вызывает противомикробный эффект, хотя и несколько слабее исходного вещества.

При циррозе печени  $t_{1/2}$  цефотаксима увеличивается до 2,3 ч, а его дезацетильного метаболита — до 10 ч. С молоком матери цефалоспорины выводятся в ничтожном количестве, только цефалексин создает в нем (через 4 ч после приема) концентрацию 0,6...0,8 мкг/мл.

**Цефалоридин (лепорин)** неодинаково проникает в ткани. В синовиальной жидкости его обнаруживают в концентрации, равной таковой в сыворотке крови, в желчи — 50% от нее. Он хорошо проникает во внутриглазную жидкость; в плеврокальной жидкости может быть 30 мкг/мл (при суточной дозе 2 г). В ликвор обычно он мало попадает, но при менингите возникает концентрация от 0,4 до

Скорость выведения с мочой различных цефалоспоринов у детей старше 4 мес и взрослых людей

Препарат	Внутривенное введение			Выведение с мочой, %		
	Общий клиренс	Почечный клиренс	$t_{1/2}$	внутри-венно	внутри-мышечно	внутри
	мл/мин	мл/мин	мин			
Цефалоридин	170...280	125...200	90	85(24 ч)	—	—
Цефалотин	4,6 мл/ (млн·кг)	2,8 мл/ (млн·кг)	11,8...13,5	100(5 ч)	80(12 ч) 100(24 ч)	—
Цефазолин	60...100	60...95	75...120	76(6 ч) 92(12 ч) 100(24 ч)	95(24 ч)	—
Цефалексин	250...290	—	45	—	—	100(6 ч)
Цефуроксим	140...180	140...160	60...90	95(24 ч)	—	—
Цефамандол	196,7	189,7	74	80...90 (24 ч)	80...90 (24 ч)	—
Цефотаксим	208	105	48...66	—	33...38 (24 ч)	—

Таблица 27

Максимальная суточная (поддерживающая) доза цефалоспоринов (г) у взрослых больных с различной степенью нарушения почечной функции

Цефалоспорины	Клиренс креатинина, мл/мин					
	Более 80	80...50	50...25	25...10	10...2	2
Цефазолин (кефзол)	4...6	4	1...3	0,5...1,5	0,25...0,75	0,25...0,75
Цефамандол (лекацеф)	12	8	6	4	2	1,5
Цефалоридин (цеполин)	4	3	1,2...2	0,6	0,4	0,3
Цефалотин (кефлин)	12	8	6	4	2	1,5

5,6 мкг/мл (через 1,5...4 ч после внутримышечного или внутривенного введения терапевтической дозы). У погибших взрослых людей в печени содержалось 60%, в селезенке — 40%, в желудке и легких — 20%, в мозге — 5% от уровня в сыворотке крови.

В амниотической жидкости максимальная концентрация (равная сывороточной) возникает через 3 ч. В крови пуповины наиболее высокая концентрация появляется через 1 ч, составляя 20% от уровня в крови матери. У новорожденных детей первых 3...5 дней 1 введение цефалоридина создает активную концентрацию в плазме крови на 24 ч.

Цефалоридин широко применяют при лечении заболеваний дыхательных путей, в том числе вызванных устойчивыми к бензилпенициллину стафилококками; хороший результат получен при лечении пневмонии, плевритов, абсцессов легких, а также при инфекциях мочевыводящих путей, сепсиса, менингита и пр.

**Цефалотин (кефлин).** В желчи из желчного пузыря цефалотин содержится в концентрации, в 3—150 раз большей, чем в плазме крови, но в общем желчном протоке его уже значительно меньше, хотя тоже больше, чем в плазме крови. Он хорошо проникает во внутриглазную жидкость, но не в ткани глаза, задерживается в ней, поэтому его

концентрация в ней может стать выше сывороточной и дольше сохраняется на высоком уровне.

Попадает цефалотин и в ликвор, но в основном у больных с высоким содержанием в ней белка (более 50 мг/дл). В ликворе половину антибиотика выявляют в виде дезацетильного метаболита (образующегося в сосудистом сплетении желудочков). В корковом слое почек он содержится в концентрации, равной 90%; в миокарде, скелетных мышцах, плевральной жидкости, костях, стенке желудка и коже — 30%; в синовиальной жидкости — 20%; в коре головного мозга и печени — 10% от уровня в плазме крови. У детей в костях обнаруживают более высокие концентрации.

Цефалотин проникает через плаценту, и у плода максимальная его концентрация в плазме крови возникает через 15...30 мин, но ее уровень меньше, чем у матери.

У детей грудного возраста  $t_{1/2}$  несколько больше, чем у взрослых, и равен 14,9...18,6 мин.

**Цефазолин (кефзол).** В желчи его обнаруживают в концентрациях, обычно равных сывороточной, но при хронических холециститах и холелитиазе (но без обструкции) его содержание в желчи в 8 раз выше уровня в крови. Обструкция желчного протока сни-

жаст его содержание в желчи, но в ткани пузыря концентрация постоянно высокая (в 2 раза больше сывороточной). В жидкости двенадцатиперстной кишки обнаруживают 40...60%, в жидкости из кожного волдыря — 34% от уровня в плазме крови. В плевроальную жидкость антибиотик больше попадает после внутривенного, чем после внутримышечного введения, но в обоих случаях в ней возникает терапевтическая концентрация. В синовиальной жидкости обнаруживают 20 мкг/мл, а в костной ткани — 10 мкг/г (через 45 мин после внутривенного введения 1 г); в скелетных мышцах — 10...20 мкг/г (через 3 ч 25 мин). Хорошие концентрации обнаружены в подкожной жировой клетчатке, раневой жидкости.

В амниотической жидкости и плаценте женщин, подвергшихся медицинскому аборт, его мало. Максимальная концентрация в сыворотке крови плодов возникает позднее, чем у матери, но сохраняется до 20 ч; антибиотик не обнаружен в мозге, легких, печени и почках плодов. Во II и III триместрах беременности проникновение цефазолина через плаценту возрастает.

В ликворе цефазолин обычно не проникает, но при очень высокой концентрации в крови (1000 мкг/мл), возникающей из-за нарушения элиминации, может попасть в мозг и вызвать нейротоксические реакции.

У детей 2,5...14 лет, получавших препарат в однократной дозе 10...20 мг/кг 2 раза в день на протяжении 8 дней, не выявлено кумуляции препарата.

У детей с клиренсом креатинина 70...40 мл/мин вводят 60% суточной дозы цефазолина; при клиренсе креатинина 40...20 мл/мин вводят 25% суточной дозы. В обоих случаях дозу делят на 2 введения через 12 ч. При дальнейшем снижении клиренса креатинина препарат вводят 1 раз в сутки в дозе, составляющей 10% от обычной суточной.

Цефазолин иногда назначают при проведении перитонеального диализа, добавляя в диализующую жидкость 50...150 мг/л. При этом отмечают всасывание антибиотика. При интраперитонеальном введении его максимальная концентрация в крови возникает через 2 ч, в последующие 22 ч (без диализа) его концентрация снижается на 65%.

Цефалексин выводится почками в неизменном виде, поэтому он эффективен при почечной инфекции (примерно в такой же степени, как сульфаниламиды, бисептол, ампициллин, амоксициллин); выводится препарат и с желчью. Через 2...3 ч после его приема в ней обнаруживают его концентрацию 10 мкг/мл; при повторных приемах (по 4 приема на протяжении 5 дней) его концентрация в ней возрастает до 40 мкг/мл, но при функционирующем желчном пузыре. В противном случае в желчи так и остается 10 мкг/мл. В стенке желчного пузыря концентрация составляет 5...50% от сывороточной.

В интерстициальной жидкости тканей (в кожном волдыре) его уровень равен уровню в сыворотке крови. Он проникает во внутри-

глазную жидкость (через 2 ч после приема), в слизистую оболочку лобных пазух и гайморовой полости и в ее секрет, в мокроту. В ликворе его очень мало.

У новорожденных детей выведение цефалексина медленнее, чем в более старшем возрасте. На 2...3-й день жизни с мочой выводится за сутки всего 30...35% введенной дозы.

Цефуроксим хорошо проникает в интерстициальную жидкость, желчь, печень и синовиальную жидкость, создавая концентрации, равные сывороточной. В кости проникает мало, даже после 3 дней введения в них обнаруживают всего 3...10 мкг/г. Мало проникает и во внутриглазную жидкость, в которой максимальная его концентрация не превышает 3 мкг/мл.

В ликворе проникает умеренно, но при воспалении мозговых оболочек его концентрация в несколько раз превышает уровень, при котором угнетаются гемофильная палочка, менингококк, резистентные и чувствительные к пенициллину штаммы пневмококков. При менингитах такой этиологии он по эффективности равен левомицетину, ампициллину и их совместному назначению, поэтому при этом заболевании цефуроксим постепенно вытесняет левомицетин. Вместе с тем цефуроксим не применяют при неонатальном менингите, так как он не подавляет кишечную палочку, листерии и энтерококки, часто являющиеся возбудителями менингита в этом возрасте. Цефуроксим эффективен при орбитальном и буккальном целлюлите, пневмонии. При этих заболеваниях его можно назначать до получения результатов бактериологического исследования.

Цефуроксим проникает и через плаценту. При внутримышечном введении роженице 750 мг препарат в плаценте обнаруживают 2...4 мг/г, в амниотической жидкости — 2...19 мкг/мл и в крови из пуповины ребенка — 5...6 мкг/мл.

Цефамандол в желчи, клапанах сердца содержится в высоких концентрациях (равных сывороточной); в легких — 40...50%; в костях — 10% от уровня в сыворотке; в синовиальной жидкости — несколько больше; в мышцах, подкожной клетчатке — в терапевтических концентрациях; в слюне его мало.

В ликворе цефамандол проникает плохо, и при менингитах его не применяют. Используют его в основном при лечении пневмонии, эпиглоттита, инфекционных поражений костей и суставов у детей младшего возраста.

Цефотаксим хорошо проникает во все жидкости и ткани. В ликворе его обнаруживают даже при отсутствии менингита, а у больных концентрация может быть равна сывороточной. При внутривенном введении 40 мг/кг в течение 30 мин детям до 19 мес максимальная концентрация в плазме крови и в ликворе возникает через 2 ч. В ликворе его концентрация сохраняется дольше, чем в плазме: через 6 ч после введения в ликворе концентрация превышает минимальную бактерицидную в 10 и более раз. Дезацетильный мета-

болит в ликворе содержится в меньшей концентрации, чем сам цефотаксим.  $t_{1/2}$  в плазме крови у детей до 19 мес составляет от 0,6 до 1,7 ч, а в ликворе — от 2,5 до 9 ч. В перитонеальной жидкости содержание выше, чем в сыворотке, в желчи равно 100%; в мокроте и бронхиальном секрете — 50%; в тканях бронхов и легких — достаточно высокие концентрации; в костях — 5...10% от уровня в сыворотке. Как уже сказано, цефотаксим превращается в десятикратный метаболит быстро, и уже через 15 мин после внутривенного введения уровень метаболита в плазме крови составляет 10...20% от концентрации антибиотика, а через 4 ч — превышает его. Кроме него, образуются и неактивные метаболиты (10...20%), также выводимые почками. При ухудшении выделительной функции почек экскреция цефотаксима в основном осуществляет печень.

Цефотаксим эффективен при многих тяжелых заболеваниях у детей, включая менингиты, воспаление легких, воспаление дыхательных и мочевых путей, энтерит, тонзиллит. Его успешно применяют и у новорожденных при лечении заболеваний, вызванных сальмонеллами, протеем, синегнойной палочкой, стрептококками, пневмококками, коринебактериями, фузобактериями, пептококками и другими аэробными и анаэробными микроорганизмами. Особенно следует подчеркнуть высокую эффективность цефотаксима у детей любого возраста (включая новорожденных) при менингитах, вызванных кишечной палочкой, клебсиеллами, гемофильной палочкой, пневмококками, менингококками. Однако следует воздержаться от применения цефотаксима при лечении детей с тяжелыми стафилококковыми заболеваниями, так как эти микроорганизмы имеют к нему невысокую чувствительность.

При введении цефотаксима внутривенно по 100 мг/кг в сутки у новорожденных до 8 дней отмечают быстрое (в течение 24...48 ч) подавление чувствительной к нему микрофлоры кишечника (кишечной палочки, клебсиелл, *Enterobacter cloacae*). Резистентные же к нему стрептококки группы D, стафилококки и особенно синегнойная палочка *P.* начинают быстро размножаться. У некоторых детей синегнойная палочка становится единственным микроорганизмом в фекалиях, вслед за этим она может проникнуть в кровь и вызвать септицемию. Отмена антибиотика приводит к быстрому исчезновению этого явления. Для устранения дисбактериоза назначают зубиотики (см. гл. 10).  $t_{1/2}$  цефотаксима у новорожденных детей несколько больше, чем у старших детей и взрослых — 1,77 ч; у недоношенных детей даже в возрасте 1...1,5 мес — 2,1 ч; у грудных детей — 0,4...0,8 ч.

**Нежелательные эффекты цефалоспоринов.** При приеме цефалексина через рот могут возникнуть тошнота, рвота, понос. Для их профилактики препарат можно принимать после еды, так как пища не нарушает его усвоение из желудочно-кишечного тракта. Внутримышечные инъекции цефалоспоринов бо-

лезинны, особенно цефамандол, поэтому рекомендуют их применять в растворах новокаина (0,25...0,5%) или лидокаина (1%) и вводить глубоко в мышцу. Добавление местных анестетиков не нарушает фармакокинетику антибиотиков. Внутривенное введение цефалоспоринов может сопровождаться возникновением флебитов. Для предотвращения этого осложнения препараты лучше вводить внутривенно капельно.

При повторных введениях цефалоспоринов у детей могут возникнуть аллергические реакции, но реже, чем от пенициллинов. У детей, сенсибилизированных к пенициллину, опасность появления аллергических реакций на цефалоспорины больше. Псевдоаллергические реакции, такие же, как на пенициллин, возникают у 1...15% детей.

В крови нередко отмечают эозинофилию, агранулоцитоз, реже — обратную агранулоцитопению, нейтропению, тромбоцитопению, крайне редко — положительный тест Кумбса с гемолитической анемией или без нее. Цефамандол и цефазолин замедляют время свертывания крови; это иногда приводит к кровотечению, что удается ликвидировать введением витамина К. При использовании цефалоспоринов в сыворотке крови часто возрастает активность трансаминаз, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы.

Наиболее опасно при назначении цефалоспоринов нарушение функции почек. Высокие их концентрации в плазме крови могут повредить проксимальные канальцы почек, вплоть до некротических изменений в них.

Наибольшей нефротоксичностью обладает цефалоридин (цеполин), который активно транспортируется из перитубулярного пространства в клетки канальцев и может в них накапливаться. Описаны нефротоксические явления при назначении цефалотина и цефалексина. Опасность нефротоксического действия цефалоспоринов возрастает при введении высоких доз или при кумуляции антибиотиков (из-за нарушения выделительной функции почек), при дегидратации, снижении артериального давления, при одновременном назначении фуросемида, этакриновой кислоты, а также аминогликозидов. В частности, при одновременном назначении гентамицина и цефалотина нефротоксические реакции обнаружены у 14,3% больных.

Следует, однако, отметить, что нефротоксические эффекты чаще возникают у взрослых людей. Назначение цефалотина взрослым женщинам (в том числе беременным с пневлофритом) привело к увеличению выведения с мочой ферментов из щеточной каймы канальцев почек (лейцинариламидазы, аламиниаминопептидазы, глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы), что рассматривают как признаки нефротоксического действия антибиотика. У детей же 3...15 лет этого явления не отмечают. Тем не менее и у детей при снижении выделительной функции почек надо быть осторожными при применении нефротоксических цефалоспоринов.

**Взаимодействие.** При кумуляции цефалоспоринов в плазме крови возрастает опасность их проникновения в ликвор и в мозг. Тогда могут возникнуть нейротоксические эффекты из-за антагонизма с  $\gamma$ -аминомасляной кислотой (ГАМК). У ребенка возникают нистагм, галлюцинации, нарушения поведения, судороги. В последнем случае необходимо провести гемодиализ и ввести противосудорожные средства (сибазон, усиливающий активность ГАМК, или аналог ГАМК — натрия оксипутират). При одновременном приеме цефамандола и спиртных напитков возникает реакция, напоминающая таковую на введение антабуса (дисульфирама): у подростка могут быть понос, тошнота, тахикардия, покраснение лица и пр.

Цефалоспорины нельзя вводить в одном шприце с аминогликозидными антибиотиками, так как происходит химическое их взаимодействие с образованием неактивных метаболитов; с эуфиллином, так как нарушается их растворимость и происходит выпадение осадка.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.**

Цефалоридин выпускают во флаконах по 0,5 г. Для внутримышечного введения содержимое флакона растворяют в 1 или 2 мл воды для инъекций. Для внутривенного (струйного или капельного) вливания этот раствор разводят в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида или глюкозы. Полученный раствор вводят либо в течение 3...5 мин, либо капельно.

Суточная доза для новорожденного — 15...30 мг/кг; для детей других возрастных групп — 20...30 мг/кг. Новорожденным инъекции производят 2 раза в сутки, другим детям — 2—3 раза в сутки.

Для эндолюмбального введения 50 мг препарата растворяют в 2...10 мл изотонического раствора натрия хлорида. Полученный раствор должен быть бесцветным (!). Вводят его 1 раз в сутки в дозе 1 мг/кг.

Цефалексин выпускают в капсулах по 0,25 г или в виде порошка по 2,5 г в банках емкостью 150 мл, содержащих 35 г наполнителя. Из этого порошка готовят суспензию, добавляя к нему 80 мл дистиллированной воды. В 1 чайной ложке суспензии содержится 125 мг антибиотика (при комнатной температуре суспензию можно хранить не более 6 дней, в холодильнике — не более 14 дней).

В обеих формах препарат назначают внутрь 3 раза в день в суточной дозе 50...100 (до 150) мг/кг.

Цефазолин выпускают во флаконах по 0,25; 0,5; 1; 2 и 4 г. Для внутримышечного введения содержимое флакона растворяют в 2...5 мл воды для инъекций или 0,25...0,5% раствора новокаина. Для внутривенного медленного введения содержимое флакона растворяют в 10...20 мл, а для капельного вливания — в 250...300 мл изотонического раствора натрия хлорида или глюкозы. Инъекции проводят 2—3 раза в сутки. Суточная доза для детей — 20...50 мг/кг, при тяжелых инфекциях — до 100 мг/кг.

**Цефалотин** и цефамандол вводят внутримышечно или внутривенно в суточной дозе 100...150 (до 200...300) мг/кг, разделяя ее на 3—4 инъекции.

**Цефотаксим** вводят внутримышечно. Новорожденным (в том числе и недоношенным) назначают в суточной дозе от 40 до 120 мг/кг, разделенной на 3 введения. После периода новорожденности суточная доза равна 180 мг/кг, ее делят на 4—6 инъекций.

## ЭРИТРОМИЦИН И ОЛЕАНДОМИЦИН

**Эритромицин** эффективен при заболеваниях, вызванных грамположительными кокками (стафилококками, стрептококками, гонококками, пневмококками), в том числе устойчивыми к пенициллинам и другим антибиотикам, а также риккетсиями, грамположительными бактериями (клостридиями, коринебактериями), коклюшной палочкой, микоплазмами, хламидиями, легионеллами и некоторыми другими.

**Фармакокинетика.** Эритромицин назначают внутрь. Принимать его надо натощак, чтобы в желудке была небольшая кислотность, так как при ее угнетении происходит инактивация антибиотика. Всасывание из желудочно-кишечного тракта идет с умеренной скоростью; максимальная концентрация в крови возникает через 1,5...2 ч; величина ее очень вариабельна и редко бывает высокой.

Эритромицина фосфат вводят внутривенно. Подкожно и внутримышечно вводить не следует, так как инъекции очень болезненны и ведут к повреждению тканей. Ректальное введение также сопровождается раздражением слизистой оболочки.

В плазме крови 60...70% эритромицина связывается с белком. Он хорошо проникает в ткани и жидкости, кроме ликвора. В аденоидах и миокардиальных уже через 3 ч возникает концентрация, равная сывороточной и даже выше. В секреты внутреннего уха и околоушных слюнных желез эритромицин проникает медленнее, и максимальная концентрация в них возникает лишь через 24 ч. Она может быть выше сывороточной. После прекращения приема препарата снижение концентраций в указанных секретах также происходит постепенно — в течение 24 ч. В мокроте больных с хроническим бронхитом и в слизистой оболочке бронхов эритромицин содержится в концентрации, равной или немного меньше, чем в сыворотке. В тканях легких у больных с пневмониями уровень эритромицина значительно выше, чем в плазме крови.

Элиминация эритромицина происходит путем печеночной секреции и последующей его экскреции кишечником, поэтому он в высоких концентрациях содержится в желчи и в фекалиях. С мочой после внутривенного введения выводится 12...15%, а после приема внутрь — 2...3% от введенной дозы. В моче возникает достаточная для подавления чувствительных микроорганизмов концентрация, однако для

получения терапевтического эффекта, например при циститах, мочу необходимо подщелачивать, назначая натрия гидрокарбонат или боржом, так как в кислой моче эритромицин инактивируется.

У детей после 3...4 мес так же, как и у взрослых,  $t_{1/2}$  эритромицина равен 1,2...2,6 ч (при анурии — 5 ч); у новорожденных и в первые 2 мес жизни — несколько больше.

Эритромицин через плаценту проходит, но очень медленно, и в плазме крови плода (и новорожденного) отмечают очень невысокую его концентрацию. Он интенсивно выводится с молоком молочной железой, и его концентрация в молоке намного превышает таковую в сыворотке крови женщины. Значения для ребенка это не имеет, так как эритромицин недостаточно всасывается из кишечника.

**Показания к применению.** Учитывая хорошее проникновение эритромицина к тканям дыхательных путей, его с успехом применяют при лечении детей с нетяжелыми формами пневмонии, бронхитов, тонзиллитов, отитов, синуситов (при тяжелых формах предпочтение отдают пенициллинам или аминогликозидам). Очень важными показаниями к применению эритромицина являются коклюш и дифтерия. При дифтерии очищение слизистой оболочки носоглотки происходит за 24...48 ч. Все шире применяют эритромицин при пневмонии и конъюнктивитах, вызванных хламидиями, попавшими к новорожденным из родовых путей матери. Для лечения этой пневмопатии эритромицин назначают в течение 15...20 дней. Улучшение наступает уже через 5 дней. Для лечения (или профилактики) конъюнктивита, вызванного хламидиями (но не другими микроорганизмами!), эритромицин применяют в виде мази. Его назначают при лечении холангитов, холангитов, а также эритритов и колитов, вызванных чувствительными к эритромицину микроорганизмами, в частности *Samylobacter jejuni*. Диарея, вызванная этим микроорганизмом у детей раннего возраста, исчезает через 2...3 дня вместо 10.

Эритромицин весьма эффективен при болезнях легочников: в течение нескольких дней у ребенка происходит снижение лихорадочной температуры и исчезновение других явлений интоксикации, но для предотвращения рецидива заболевания поддерживающую терапию эритромицином (в уменьшенных дозах) продолжают 3 нед. Эритромицин с успехом применяют и при циститах, вызванных чувствительными к нему микроорганизмами.

**Нежелательные эффекты.** Эритромицин и олеандомицин — нетоксичные вещества, но все же вызывают нежелательные эффекты. При приеме внутрь возможны тошнота, рвота, жидкий стул, понос, боли в животе. При внутривенном введении может развиваться флебит.

**Взаимодействие.** Особое значение имеет влияние эритромицина на печень, так как он вызывает внутрипеченочный холестаз. Кроме того, эритромицин (и олеандомицин) или его метаболиты образуют стойкие соеди-

нения с цитохромом Р-450, угнетая этим его активность. В результате нарушается биотрансформация в печени ряда одновременно назначаемых лекарственных средств и снижается скорость их элиминации.

Наибольшее практическое значение имеет удлинение  $t_{1/2}$  теофиллина. На фоне приема эритромицина уровень его в плазме крови у детей возрастает почти вдвое (с 7,8...14,3 до 16...28,4 мг/л), а клиренс снижается на 50%. Это в ряде случаев приводит к интоксикации теофиллином (в приемлемых в обычной дозе). Для предотвращения этого дозу теофиллина во время приема эритромицина (а также олеандомицина) необходимо снизить на 30...50%. Кроме того, на фоне макролидов замедляется биотрансформация карбамазепина, дигидроэрготамин, антипирин, метилпреднизолона (но не других кортикостероидов). Клиренс карбамазепина падает с  $0,36 \pm 0,72$  до  $0,290 \pm 0,74$  л/кг в сутки, антипирин — на 32%, а уровень дигидроэрготамин в крови увеличивается до 500%. Эритромицин, преимущественно после инъекций, может вызвать временное нарушение слуха (без нистагма). После прекращения введения антибиотика слух постепенно восстанавливается.

При проведении лабораторных исследований во время применения эритромицина могут быть ошибочные результаты: ложное повышение уровня катехоламинов, 17-ОКС и SGOT, снижение уровня эстрогенов и фолатов в сыворотке крови.

Эритромицин нельзя вводить в одном шприце с витаминами группы В, с аскорбиновой кислотой, цефалотином, тетрациклинами, левомицетином, гепарином, дифенином, так как образуются комплексы, выпадающие в осадок.

**Олеандомицин фосфат** по спектру действия, фармакокинетики и показаниям к применению схож с эритромицином, однако несколько уступает ему по активности.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Эритромицин выпускают в таблетках по 0,1 и 0,25 г (100 тыс и 250 тыс ЕД) и капсулах по 0,1 и 0,2 г (100 тыс и 200 тыс ЕД), назначаемых внутрь 4—6 раз в день до еды.

Эритромицин фосфат выпускают во флаконах по 50, 100 и 200 мг антибиотика. Содержимое флакона разводят водой для инъекций, изотоническим раствором натрия хлорида или 5% раствором глюкозы из расчета 5 мг препарата в 1 мл. Приготовленный раствор вводят внутривенно медленно в течение 3...5 мин либо капельно.

Олеандомицин фосфат выпускают в таблетках, содержащих 0,125 г (125 тыс ЕД), назначаемых внутрь 4—6 раз в день после еды.

Суточные дозы эритромицина и олеандомицина для детей — 30...50 мг/кг. Новорожденным их дают на 2 введения (или приема); всем остальным детям — на 4—6 приемов (или введений).

## ЛИНКОМИЦИН И КЛИНДАМИЦИН

Названные антибиотики являются резервными препаратами, подавляющими грамположительные кокки (стафилококки, стрептококки, пневмококки), а также микоплазмы, бактерии (*B. fragilis*, *B. bisticus*), некоторые штаммы гемфильной палочки.

**Фармакокинетика.** Вводят их внутрь, внутримышечно и внутривенно. Оба антибиотика умеренно (на 50%) всасываются из желудочно-кишечного тракта. Хорошо проникают во все ткани и жидкости, кроме ликвора. Важной особенностью является их легкое проникновение в костную ткань и накопление в ней. Оба легко проходят через плаценту, создавая терапевтическую концентрацию в плазме крови плода. В молоке матери его обнаруживают в концентрациях, составляющих от 30 (через 2 ч) до 100% (через 6 ч после приема внутрь) от уровня в сыворотке крови.

**Оба антибиотика применяют** при заболеваниях, вызванных чувствительными к ним микроорганизмами, устойчивыми к другим препаратам. Они показаны детям с сепсисом, септическим эндокардитом, пневмонией, абсцессом легких, эмпиемой плевры, раевой инфекцией, острым и хроническим остеомиелитом, септическим артритом, синуситом и пр. Следует, однако, отметить, что бактериостатический характер действия линкомицина и клиндамицина ограничивает их эффективность.

**Нежелательные эффекты.** Препараты не токсичны, но вызывают ряд нежелательных, а при неправильном введении — и опасных эффектов. При приеме внутрь могут вызвать раздражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта с появлением тошноты, рвоты, жидкого стула и поноса. Изредка отмечают псевдомембранозный колит, вызванный *C. difficile*. Для его устранения назначают метронидазол. У некоторых детей могут быть обратимая нейтропения, лейкопения, повышение уровня билирубина в крови. У 1...2% детей возникают кожные сыпи.

При быстром внутривенном введении оба антибиотика могут вызвать нервно-мышечный блок (отчасти — следствие понижения реакции постнаплетических рецепторов на ацетилхолин) с ослаблением и даже прекращением дыхания. Инъекция фистулы и препаратов кальция медленно и лишь частично устраняют этот эффект. Быстрые вливания линкомицина могут вызвать нарушение функции сердечно-сосудистой системы. Введение названных антибиотиков в вену должно быть медленным.

Препараты противопоказаны детям с миастенией. Должна быть осторожность при их назначении детям с почечной недостаточностью. При тяжелых нарушениях выделительной функции почек необходимо уменьшать дозы или увеличивать промежутки между введениями. Новорожденным детям их не следует назначать внутрь, так как возможны нарушения функции кишечника.

**Форма выпуска, дозы и режим применения.** Линкомицина гидрохлорид выпуска-

ют в желатиновых капсулах, содержащих 0,25 г, назначаемых внутрь за 1...2 ч до или через 2...3 ч после еды; в ампулах, содержащих 1 или 2 мл 30% раствора антибиотика. Перед употреблением содержимое ампулы разводят в 125 или 250 мл (соответственно) изотонического раствора натрия хлорида. Полученный раствор вводят внутривенно капельно (!) со скоростью от 60 до 80 капель в минуту.

Суточная доза линкомицина — 10...20 мг/кг, ее делят на 3—4 приема (или введения).

Клиндамицин назначают внутрь после еды; клиндамицина фосфат — внутримышечно или внутривенно. Для внутривенного введения разовую дозу препарата растворяют в 25 частях изотонического раствора натрия хлорида и вводят капельно в течение 20...45 мин.

Суточная доза клиндамицина для новорожденных — от 10 (1-я неделя жизни) до 20...30 мг/кг (3...4-я неделя жизни); детям других возрастных групп — 30...40 мг/кг (парентерально) и 30...60 мг/кг (внутри). Суточные дозы делят на 3—4 введения (или приема).

## АМИНОГЛИКОЗИДЫ

Это препараты широкого спектра действия, подавляющие как грамположительные, так и грамотрицательные микроорганизмы. Различают аминогликозиды 1-го поколения — стрептомицин, канамицин; 2-го поколения — гентамицин; 3-го поколения — тобрамицин, сизимицин, амикацин. Основное их значение состоит в подавлении грамотрицательных бактерий — кишечной палочки, сальмонелл, шигелл, энтеробактерий, клебсиелл (особенно *C. pneumoniae*), а также стафилококков, устойчивых к другим антибиотикам. Гентамицин, тобрамицин, сизимицин и амикацин подавляют и синегнойную палочку. Этот эффект усиливается при сочетании их с цефалоспорином (но не в одном шприце!).

**Фармакокинетика.** Вводят эти антибиотики преимущественно внутривенно или внутримышечно, а при сепсисе и перитоните — в лимфатические сосуды; канамицин при кишечной инфекции назначают внутрь. После внутримышечного введения у детей раннего возраста максимальная концентрация в крови возникает через 15 мин; эффективный уровень в крови сохраняется 12 ч и дольше; у более старших детей — до 8 ч. В лимфе (и лимфатических узлах) при этом возникает значительно меньшая концентрация, которая быстро снижается. Введением этих антибиотиков в лимфатические сосуды создают в лимфе и лимфатических узлах высокие концентрации, намного превышающие их уровень в плазме крови и сохраняющиеся на значительно более длительный срок. Это способствует ликвидации инфекции в лимфатических узлах (которые могут стать местом скопления инфекции и ее распространения), предотвратить развитие сепсиса и резко улучшить прогноз у тяжелых больных с перитонитом и сепсисом.

Из желудочно-кишечного тракта аминокликозиды не всасываются, и энтеральный путь их введения (преимущественно канамидина) используют при лечении кишечной инфекции, если нет подозрения на ее прорыв в систему кровообращения. Назначение в виде аэрозоля, эти антибиотики плохо проникают в глубь дыхательных путей. Поэтому при лечении бронхопневмоний и плевмоний их, в дополнение к внутримышечному или внутривенному введению, надо назначать в виде зидотрахеальных инстилляций 4–6 раз в день (в обычной возрастной дозе). Это резко улучшает прогноз даже при очень тяжелых формах заболевания.

Через неповрежденную кожу аминокликозиды всасываются мало, но с обожженной поверхности — весьма интенсивно. Если поврежденная ожогом кожа составляет 8...30% от поверхности тела, то локально, особенно длительно, применение мазей, линиментов, содержащих неомицин, гентамицин, может привести к тяжелым осложнениям, в том числе к необратимой глухоте.

В крови большинства аминокликозидов на 15...30% связано с белками, только канамидин полностью находится в свободной форме. Они хорошо проникают в различные ткани и жидкости организма, кроме ликвора. Но у недоношенных детей 74% всего количества этих антибиотиков обнаруживают в центральной камере (кровь, внеклеточная жидкость), а у доношенных новорожденных — 47%. В синовиальной или асцитической жидкости после внутривенного или внутримышечного введения возникает концентрация, равная сывороточной, поэтому их хорошо используют при синовитах и перитонитах (но при последних введение в лимфатические сосуды дает лучший результат). Во многих тканях их концентрация составляет 30...50% от уровня в плазме крови. Часть антибиотика, попавшая в ткани, связывается с их белками и задерживается в них.  $t_{1/2}$  антибиотиков из тканей может быть 30...700 ч, т. е. значительно дольше, чем из крови. Особенно большие концентрации препаратов обнаруживают в корковом слое почек и во внутреннем ухе, где они связываются с полифосфонозитами и задерживаются надолго.

В ликворе обычно обнаруживают 2...5%, а при менингите — до 10...20% от уровня в плазме крови. У новорожденных детей с менингитом от обычной терапевтической дозы в ликворе может возникнуть концентрация 8...10 мкг/мл и даже выше. Но степень проникновения этих антибиотиков в ликвор очень непостоянна, имеет большие индивидуальные колебания. Поэтому при лечении менингитов, особенно энтериколитов, необходимо обычное введение этих антибиотиков сочетать с зидолумбальным. Наилучшие результаты получают при введении непосредственно в желудочки мозга 1 раз в день. Так, новорожденным вводят амикацин по 4 мг; гентамицин или тобрамицин — по 2 мг в 1 мл дистиллированной воды.

Аминокликозиды проникают через плаценту и создают в плазме крови плода 50% концентрацию от таковой в крови матери, которая опасна для плода, так как может нарушить развитие органа слуха. С молоком эти антибиотики практически не выделяются, поэтому при наличии соответствующей инфекции их можно назначать кормящей матери.

Элиминация аминокликозидов осуществляется почками, преимущественно путем фильтрации в клубочках, и лишь в небольшой степени — канальцевой секрецией. Полифосфонозиды щеточной каемки эпителия канальцев почек связывают эти антибиотики, извлекая их из просвета канальцев. Затем специальные механизмы активно транспортируют их внутрь клеток, где они и могут задерживаться. Механизм захвата антибиотиков щеточной каемкой насыщаемый. Поэтому при повторном введении задержка антибиотиков в канальцах почек может уменьшаться. У детей первых месяцев жизни этот механизм еще не развит, и захват, и транспорт антибиотиков в клетки эпителия канальцев осуществляется в меньшей степени, чем у старших детей и взрослых.

Биотрансформация аминокликозидов не подвергается и выводится в неизмененном виде с мочой. Поэтому как недостаточное развитие выделительной функции почек у детей младшего возраста, так и ее нарушение при патологических процессах замедляют элиминацию этих антибиотиков иногда в 6–7 раз. Поэтому при недостаточной функции почек препараты этих антибиотиков надо вводить в меньших поддерживающих дозах и с большими промежутками между введениями (табл. 28).

$t_{1/2}$  гентамицина у недоношенных детей может колебаться от 4,5 до 11 ч; канамидина у новорожденных первых дней жизни — 18 ч, к концу 1-й недели — 6 ч, после 6-й недели увеличивается до 2...2,5 ч, т. е. как у взрослых.

Терапевтическая эффективность аминокликозидов находится в прямой зависимости от их концентрации в плазме крови и тканях. Так, положительный результат от применения гентамицина у больных с плевмонией может быть равен 80%, если его пиковая концентрация в крови 7...8 мг/л, но всего лишь 20%, если пиковая концентрация меньше указанной. При максимальной концентрации в крови 5 мг/л он эффективен при различной грам-отрицательной инфекции, включая синегнойную палочку. Но если концентрация меньше 2 мг/л, то терапевтического эффекта нет.

*Показания к применению.* Аминокликозиды применяют при лечении тяжелых заболеваний у детей разной локализации: при инфекциях дыхательных путей (пневмонии, абсцессы легких, эмпиема плевры и пр.), мочевыводящих путей, инфекция желудочно-кишечного тракта (дизентерия, сальмонеллез, стафилококковый энтероколит и пр.), а также при сепсисе, септическом эндокардите, гнойном перитоните, менингитах и пр. Стрептомицин — противотуберкулезный препарат.

Рекомендуемые поддерживающие дозы гентамицина больным с почечной недостаточностью  
(после введения первоначальной дозы 60...80 мг)

Концентрация креатинина в сыворотке		Клиренс эндогенного креатинина, мл/(мин·1,73 м <sup>2</sup> )	Величина дозы, % от величины при нормаль- ной функции
мг/100 мл	ммоль/л		
1	0,088	100	100
1,1...1,3	0,0968...0,1144	70...100	80
1,4...1,6	0,1232...0,1408	55...70	65
1,7...1,9	0,1496...0,1672	45...55	55
2,0...2,2	0,176...0,1936	40...55	50
2,3...2,5	0,2024...0,22	35...40	40
2,6...3,0	0,2288...0,264	30...35	35
3,1...3,5	0,2728...0,308	25...30	30
3,6...4	0,3168...0,352	20...25	25
4,1...5,1	0,3608...0,4488	15...20	20
5,2...6,6	0,4576...0,5808	10...15	15
6,7...8,0	0,5896...0,704	10	10

**Нежелательные реакции.** Аминогликозиды — токсичные вещества, способные вызвать ототоксические, нефротоксические эффекты, нарушать нервно-мышечную передачу импульсов и процессы активного всасывания в желудочно-кишечном тракте. Ототоксический эффект — следствие связывания этих антибиотиков с полифосфонотридами мембран волосковых клеток, накопления в этих клетках, нарушения их функции и дегенерации афферентных волокон во внутреннем ухе. Изменения эти необратимы, поэтому восстановить потерянный слух невозможно. Эффективных средств защиты органа слуха пока нет. Возникает ототоксический эффект после накопления препаратов в структурах внутреннего уха, что может произойти при длительном (больше 1 нед) введении препарата, особенно в больших дозах, или при его задержке в организме у больного с недостаточностью выделительной функции почек. Возрастает попадание этих антибиотиков в ликвор внутреннего уха, а следовательно, и опасность ототоксического действия при отитах, менингитах, ушибах головы и головного мозга, в том числе при родовой травме у новорожденных.

Ототоксичность различных аминогликозидов неодинакова. Наиболее опасен неомицин (снятый с производства в СССР), затем в порядке убывания мономицин (потому что детям до 1 года его парентерально назначать нельзя), канамицин, амикацин, гентамицин, тобрамицин. Однако каждый из этих препаратов опасен и, в зависимости от сопутствующих заболеваний, может вызвать ототоксический эффект с разной частотой. Зарегистрирована ототоксичность гентамицина у 0,6...13,6% больных, тобрамицина — у 11...12%, амикацина — от 3 до 25% больных. Поскольку ототоксическое действие развивается при накоплении в ликворе при повторном введении, то предотвратить его возникновение можно, ограничив срок применения аминогликозидов 5...7 днями. После 5...7-дневного курса лечения этим антибиотиками необходим перерыв в 2...3,

лучше в 4 нед, так как накопившийся во внутреннем ухе антибиотик медленно выводится из него. Введение в этот период других антибиотиков этой группы или других ототоксических средств может стать причиной развития глухоты, а у детей раннего возраста — и глухонмоты.

Нефротоксический эффект также является следствием накопления антибиотиков в тканях почек. После однократного введения этих антибиотиков в ткани почек, преимущественно в корковом слое, обнаруживают 40% от всего его количества в организме; при повторных введениях — 85%. Гентамицин в корковом слое содержится в 20 раз больше, чем в плазме крови; тобрамицин — в 7 раз и т. д. Четкой корреляции между степенью накопления антибиотика в почках и нефротоксичностью все же не обнаружено. По нитеисивности нефротоксического действия (в убывающей степени) их располагают в следующий ряд: гентамицин, амикацин, канамицин, тобрамицин, стрептомицин.

Накопившийся в почках антибиотик нарушает функцию ферментных систем (особенно Na, K-АТФазы, простагландинсинтетазы), митохондрий (энергетический обмен), лизосом, преимущественно в проксимальных канальцах, а отчасти — и в клубочках почек. В клубочках отмечают существенные изменения в клетках эндотелия, снижение числа и размера пор, набухание клеток при сохранении нормальной поверхности эпителия. В результате снижаются фильтрация, клиренс креатинина и параллельно — клиренс самого антибиотика.

Клинические признаки нефротоксичности являются нарушение концентрационной функции почек, увеличение объема мочи и снижение ее концентрации, т. е. гипостенурия. Возникает неолитургическая почечная недостаточность. Одновременно появляется или возрастает протеинурия. С мочой теряются  $\beta_2$ -микроглобулины, амилаза, лизоцим, ретинолсвязывающий белок, ферменты, локализованные в мембране эпителия канальцев (ала-

ниннаминопептидаза и пр.). Если судить по увеличению уровня креатинина в крови, то нефротоксический эффект аминогликозидов возникает у 8...26% больных, принимающих эти препараты. У детей первых месяцев жизни этот эффект возникает несколько реже (следствие их меньшего накопления в почках).

При развившемся нефротоксическом эффекте возрастает азотемия, происходит потеря калия и магния с мочой. Повышенная потеря калия почками рассматривается как результат подавления аминогликозидами синтеза простагландина Е, который поддерживает кровообращение в почках и их концентративную функцию. Нефротоксический эффект зависит от величины постоянной (но не пиковой) концентрации аминогликозидов в крови. У взрослых опасными с этих позиций концентрациями гентамицина и тобрамицина считают 2...4 мг/л. Нефротоксический эффект обратим. После отмены препаратов функция почек постепенно (иногда через 1...2 мес) восстанавливается, но если была предшествующая патология, нарушения функции почек могут усугубиться и сохраниться.

Нарушение передачи нервного импульса является следствием торможения аминогликозидами освобождения  $Ca^{2+}$  и ацетилхолина из пресинаптических окончаний, а также снижения реагирования постсинаптических холинорецепторов на названный медиатор. Результатом этого нарушения может быть ослабление и даже прекращение дыхания; особенно часто это осложнение возникает либо у ослабленных детей первых месяцев жизни, либо при накоплении антибиотиков в плазме крови при нарушении их выведения с мочой. Для профилактики названного осложнения необходимо контролировать уровень антибиотиков в крови и не оставлять детей без надзора. Для устранения нервно-мышечного блока необходимо внутривенно ввести прозерин, кальция хлорид или глюконат на фоне предварительного внутривенного введения атропина сульфата.

Нарушение всасывания из кишечника является следствием накопления аминогликозидов в слизистой оболочке и угнетения ее транспортных механизмов. Это препятствует нормальному усвоению аминокислот, сахаров, жирных кислот и прочих ингредиентов пищи, что может привести к мальабсорбции. Аминогликозиды нарушают всасывание и некоторых лекарств, например дигоксина, максимальная концентрация которого в плазме крови может снизиться с 2,01 до 0,73 нг/мл. Аналогичный результат отмечают при применении феноксиметилпенициллина (пенициллина-фау), концентрация которого в плазме крови снижается с 3,16 до 1,45 мг/л через 1 ч после приема его в дозе 250 мг.

Итак, аминогликозиды — препараты, которые следует назначать при тяжелых заболеваниях, вызванных преимущественно грамотрицательными бактериями. Длительность курса лечения ими не должна, как правило, превышать 5...7 дней.

**Взаимодействие.** Аминогликозиды инактивируют  $\beta$ -лактамы антибиотки (пенициллины, цефалоспорины), поэтому их нельзя вводить в одном шприце. В организме эта инактивация может сказаться лишь при задержке антибиотиков из-за нарушения выделительной функции почек.

Аминогликозиды нельзя в одном шприце вводить с гепарином, левомицетином сульфонатом, так как образуются нерастворимые комплексы, выпадающие в осадок. Во время приема аминогликозидов нельзя назначать:

- фуросемид или этакриновую кислоту, увеличивающие риск ототоксического действия;

- цефалоридин, цефалотин и другие нефротоксические вещества, а также нидометицин и другие ингибиторы синтеза простагландинов, так как они увеличивают опасность нарушения функции почек;

- антидеполяризующие миорелаксанты (тубарин, диплантин, ардуан и пр.), а также линкомицин, клиндамицин, так как возрастает опасность развития нервно-мышечного блока и нарушения дыхания.

При одновременном назначении через рот других лекарств (в частности, сердечных гликозидов, других антибиотиков) следует учитывать возможность нарушения их всасывания. При передозировке аминогликозидов или при их кумуляции в организме может развиться нитоксикация. Ее признаками являются нервно-мышечный блок и снижение функции почек (гематурия, пиурия, альбуминурия). Для ликвидации отравления используют внепочечное удаление антибиотиков гемо- или перитонеальным диализом, а также назначают вещества, восстанавливающие нервно-мышечную передачу: прозерин, кальция хлорид или глюконат на фоне атропина сульфата.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.**

Стрептомицина сульфат выпускают во флаконах по 0,25, 0,5 и 1 г. Перед употреблением содержимое флакона растворяют в 2...5 мл изотонического раствора натрия хлорида, воды для инъекций или 0,25...0,5% раствора новокаина. Вводят внутримышечно 2—3 раза в день. Суточная доза для детей — 15...30 мг/кг.

Канамидина сульфат выпускают во флаконах по 0,5 и 1 г (500 тыс и 1000 тыс ЕД). Содержимое растворяют в 2...4 мл воды для инъекций или 0,25...0,5% раствора новокаина и вводят внутримышечно; в ампулах, содержащих 5 и 10 мл 5% раствора. Содержимое разводят в 200 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно со скоростью 60...80 капель в минуту.

Суточная доза для новорожденных — 10...15 мг/кг; детям других возрастных групп — 30...50 мг/кг, разделенная на 2—3 инъекции.

Канамидина моносульфат выпускают в таблетках по 0,125 и 0,25 г, назначаемых внутрь (при инфекционных заболеваниях желудочно-кишечного тракта). Суточная доза для новорожденных — 50 мг/кг; детям

других возрастных групп — 50...100 мг/кг, назначаемых 3–4 раза в день.

Гентамицина сульфат выпускают во флаконах по 0,08 г и в ампулах, содержащих 1 или 2 мл 4% раствора. Для внутримышечного введения содержимое флакона растворяют в 2 мл воды для инъекций. Для внутривенного введения содержимое ампулы разводят в 50...100 мл 5% раствора глюкозы и вливают со скоростью 60–80 капель в минуту. Суточная доза для новорожденных — 2...5 (до 7) мг/кг; для детей других возрастных групп — 3...5 (до 7) мг/кг, разделенная на 2–3 введения.

Тобрамицин выпускают во флаконах по 40, 50, 75 и 80 мг. Для внутримышечного введения содержимое растворяют в 2...5 мл воды для инъекций. Для внутривенного введения содержимое растворяют в 50...100 мл изотонического раствора натрия хлорида и вливают со скоростью 20–60 капель в минуту. Суточная доза для новорожденных — 3...5 (до 6) мг/кг; детям других возрастных групп — 3...5 (до 7) мг/кг, разделенная на 2–3 введения.

Сизомицина сульфат выпускают в ампулах для детей, содержащих 2 мл 1% раствора, и в ампулах для взрослых и подростков, содержащих 1; 1,5 и 2 мл 5% раствора. Перед внутримышечным введением содержимое разводят в 2...5 мл воды для инъекций; перед внутривенным введением — в 30...50 мл 5% раствора глюкозы; вливают со скоростью 8–10 капель в минуту (детям) и 60 капель в минуту (взрослым и подросткам). Суточная доза для детей разного возраста — 3...5 (до 7) мг/кг, ее делают на 2–3 введения.

Амикацин выпускают в ампулах по 2 мл раствора, содержащих 100 или 500 мг антибиотика. Перед внутримышечным введением содержимое растворяют в 2...5 мл воды для инъекций; перед внутривенным введением — в 30...50 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида; вливают со скоростью 10–20 капель в минуту. Суточная доза для детей разного возраста — 10...15 (до 20) мг/кг, ее делают на 2–3 введения.

## ЛЕВОМИЦЕТИН

Этот антибиотик широкого спектра действия. Он оказывает бактерицидное действие на ряд возбудителей менингита у детей: на гемофильную палочку типа «b», *N. meningitidis*, *Str. pneumoniae*, в том числе на их штаммы, устойчивые к ампициллину, а также бактериостатическое действие на многие другие аэробные и анаэробные грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, на хламидии, микоплазмы и риккетсии. Среди резистентных к нему микроорганизмов надо отметить большинство штаммов синегнойной палочки, индолположительный протей, ацинебактер.

Левомецетин применяют либо в виде основания, либо в виде эфира со стеариновой (за рубежом — с пальмитиновой) кислотой или

в виде сукцината (эфира янтарной кислоты). Сам левомецетин и его стеарат принимают внутрь, а сукцинат — внутривенно (внутримышечно).

**Фармакокинетика.** Из желудочно-кишечного тракта левомецетин как основание, хорошо растворяющееся в липоидах, быстро всасывается. Но этот препарат очень горький и у детей нередко вызывает рвоту. Поэтому в детской практике в основном используют стеарат левомецетина — эфир, не всасывающийся из кишечника.

После гидролиза этого эфира под влиянием ферментов поджелудочной железы или слизистой оболочки кишечника освобожденный левомецетин всасывается. Обычно это происходит достаточно быстро, и максимальная концентрация антибиотика в плазме крови возникает через 2...3 ч. Гидролизу и всасыванию не мешают ни восстановление слизистой оболочки, приводящее к диарее, ни наличие пищевых масс. Однако активность гидролиз поджелудочной железы у разных людей неодинакова, поэтому и скорость, и полнота как гидролиза, так и всасывания антибиотика имеют большие индивидуальные различия. Максимальная концентрация в плазме крови у одних людей возникает уже через 30 мин, а у других — лишь через 6 ч. Величина концентраций левомецетина в плазме крови после приема через рот одной и той же дозы на 1 кг массы тела может отличаться у отдельных индивидуумов в 10 раз и колебаться от неактивной до токсической концентрации.

У новорожденных и грудных детей до 3 мес жизни активность гидролиз еще низка. Поэтому всасывание из кишечника происходит медленно, и максимальная концентрация антибиотика в плазме крови возникает лишь через 10...12 ч. После 5 мес жизни всасывание его происходит с такой же скоростью, как и у взрослых.

Внутривенно введенный левомецетин сукцинат тоже неактивен. Из него должен освободиться левомецетин под влиянием гидролиз почек, печени и легких. У новорожденных и грудных детей активность этих ферментов недостаточна. Негидролизывающий сукцинат левомецетина хорошо растворим в воде и выводится почками в неизменном (и неактивном) виде. У взрослых и детей старшего возраста  $1/3$  внутривенно введенного сукцината левомецетина выводится почками, а у детей младшего возраста в моче обнаруживают от 6 до 82% (в среднем 41...68%) сукцината левомецетина. Меньшие количества обнаруживают у недоношенных детей с недостаточной еще выделительной функцией почек.

Максимальная концентрация левомецетина в плазме крови после его внутривенного струйного введения возникает через 18 мин...3 ч. Обычно она ниже, чем после приема стеарата левомецетина через рот. Площадь под кривой его концентрации в плазме крови на 30...40% меньше, чем после приема стеарата левомецетина внутрь. Поэтому прием левомецетина основания или левомецетина стеарата внутрь

предпочтительнее, чем внутривенное введение левомицетина сукцината. И все же при лечении менингитов, когда из-за рвоты, судорог, или бессознательного состояния прием лекарств внутрь невозможен, начинают с внутривенного введения препарата, но как можно скорее переходят на назначение внутрь. Внутривенно вводят препарат и новорожденным, у которых всасывание из кишечника происходит очень медленно. Ректально имеет смысл назначать только левомицетин, так как эфиры его в прямой кишке не гидролизуются.

В сыворотке крови 53%, а в плазме крови — 66% левомицетина связано с белками. У новорожденных, особенно у недоношенных детей, связано с белками крови всего 30...40% антибиотика. Это является следствием не только меньшего содержания белков в их крови, но и меньшей их способности связывать левомицетин. Ни левомицетин, ни билирубин не нарушают связывание друг друга с белками крови.

Из крови левомицетин быстро и легко проникает в различные ткани (мозг, миокард, легкие, почки, печень, селезенку) и жидкости (ликвор, внутриглазную, плевроальную, асцитическую, слюну, молоко). Он легко проникает и через плаценту, создавая в крови плода концентрации, близкие к таковым у матери.

В ликворе его регистрируют в концентрации, составляющей в среднем 60% от уровня в плазме крови. Но там белка меньше, чем в плазме крови, поэтому и левомицетин находится преимущественно в свободном виде, и его средняя концентрация равна по активности 18 мкг/мл в плазме крови. После внутривенного введения его уровень в ликворе ниже, чем после приема внутрь (хотя тоже составляет 60% от содержания в крови).

Элиминация левомицетина в основном (90%) осуществляется путем биотрансформации в печени, где, после предварительного превращения интрогруппы в амногруппу, происходит присоединение остатка глюкуроновой кислоты, т. е. образование водорастворимого (неактивного) метаболита, выводимого затем почечными канальцами (секретацией). Лишь 10% активного основания выводится с мочой, создавая в ней эффективные противомикробные концентрации. Терапевтический эффект левомицетина в моче не зависит от величины ее pH. Помимо названных метаболитов, в печени могут образовываться высокореактивные метаболиты — нитрозо- и гидроксил-аминовые. Их считают ответственными за возникновение апластической анемии (см. ниже). У новорожденных детей вместо глюкуронидов образуется амид гликолевой кислоты.

$t_{1/2}$  левомицетина у взрослых равен 2,3 ч (от 1,6 до 4,6 ч), но у детей в возрасте от 1 мес до 6 лет — 4 ч (от 2,1 до 8,3 ч). Удлинение  $t_{1/2}$  отмечают у детей любого возраста и у взрослых при нарушении функции печени, а также в состоянии шока.

Экскреция левомицетина с желчью (преимущественно в неактивном состоянии) очень

невелика. В молоке левомицетин обнаруживают в концентрациях, составляющих (через разные промежутки времени после приема препарата) от 60 до 100% от уровня в плазме крови женщины. Кормить таким молоком ребенка нельзя. При необходимости удалить левомицетин из организма (при нитоксикации им) применяют гемодиализ или гемосорбцию. Перитонеальный диализ мало эффективен.

Для достижения терапевтического эффекта пиковая концентрация левомицетина в плазме крови должна быть 10...20 мкг/мл, а постоянная — 5...10 мкг/мл. Более высокие концентрации токсичны.

Еще раз подчеркиваем большие индивидуальные различия в фармакокинетике левомицетина и его концентраций в плазме крови, возникающие как после приема внутрь, так и после внутривенного введения обычных доз. Поэтому считают обязательным контролировать уровень левомицетина в плазме крови, особенно при длительном, более недели, применении. Для этой цели наиболее пригоден метод жидкостной хроматографии под высоким давлением, который достаточно быстро определяет содержание левомицетина в крови и отличает его от неактивных эфиров или метаболитов антибиотика.

**Показания к применению.** Основным показанием к применению левомицетина является менингит, вызванный микроорганизмами, на которые он действует бактерицидно (гемофильная палочка, *N. meningitidis*, *Str. pneumoniae*). К тому же в ликворе после введения этого антибиотика возникает концентрация, превышающая минимальную бактерицидную концентрацию (для названных бактерий) в несколько раз. При менингите, вызванном грамотрицательными бактериями, на которые левомицетин действует бактериостатически, он либо очень мало, либо совсем не эффективен. Применяют левомицетин при лечении сальмонеллеза, хотя предпочтительнее в этих случаях амиксациллин или бактрим, как равноэффективные и менее токсичные. Назначают его при дизентерии, паратифе, коклюше, бруцеллезе и пр. Левомицетин очень хорош при внутриглазной инфекции, поскольку другие антибиотики проникают в ткани глаза плохо (особенно пенициллины, цефалоспорины и аминогликозиды). Используют его при лечении детей с абсцессом мозга, с различными риккетсиозами (в возрасте до 8 лет; у более старших детей назначают тетрациклины).

Левомицетин противопоказан детям с анемиями, заболеваниями печени и почек, псориазом, экземой, грибковыми заболеваниями кожи.

**Нежелательные эффекты.** Наиболее частым осложнением левомицетиновой терапии является угнетение функции костного мозга. Оно зависит от дозы препарата и длительности применения. Возникает угнетение при концентрации левомицетина в сыворотке крови выше 25 мкг/мл или при длительном его введении. Левомицетин подавляет феррохелатазу митохондрий, в результате снижается захват железа

предшественниками эритроцитов и угнетается эритропоэз. Проявляется это анемией с ретикулоцитопенией, обнаруживаемой через 5...7 дней от начала лечения левометицином. Одновременно в сыворотке крови увеличивается уровень железа (через 6...10 дней от начала приема антибиотика).

Примем левометицина в течение 2...3 нед нередко сопровождается тромбоцитопенией с присоединяющейся затем лейкопенией. У детей эти нарушения встречаются чаще, чем у взрослых. Лейкопения может быть очень тяжелой; чтобы ее избежать, левометицин надо отменить при снижении числа лейкоцитов до  $4 \times 10^9/\text{л}$ . Эти проявления дозозависимого угнетения костного мозга после отмены левометицина постепенно, в течение 2...3 нед, исчезают. Гипотрофия у детей может быть следствием нарушения захвата железа митохондриями и последующего снижения активности гемосодержащих ферментов и в других тканях.

У детей, преимущественно с мукновисцидозом, длительный прием левометицина в 3...5% случаев сопровождается невритом зрительного нерва. Начальными его симптомами являются нечеткость, «размазанность» предметов, с последующим снижением остроты зрения и восприятия цвета, особенно красного и зеленого. При осмотре дна глаза обнаруживаются отечность, гиперемия, иногда геморрагии и экссудат. Одновременно у таких больных отмечают поражения периферических нервов, проявляющиеся чувством жжения, пульсации, онемения конечностей. После отмены препарата происходит постепенное восстановление зрения и исчезновение неприятных ощущений в конечностях.

Наиболее опасным осложнением, отмечаемым преимущественно у новорожденных детей, особенно у недоношенных, является серый коллапс. В другом возрасте его отмечают крайне редко. Это осложнение — следствие отравления несметабелизируемым левометицином. Начинается оно на 3...4-й день после начала применения левометицина в высоких дозах. У ребенка отмечают вздутие живота, рвоту, дыхательные расстройства (дистресс), сопровождаемые тяжелым, с трудом устранимым, метаболическим ацидозом. В течение 12 ч появляются серая окраска кожи, сердечно-сосудистый коллапс, гипотензия. Летальный исход при этом синдроме развивается в течение 2...3 сут у 40...60% детей. Обычно серый коллапс возникает при высокой (более 50 мг/мл) концентрации левометицина в плазме крови. Однако у отдельных детей он может развиваться и при сравнительно небольших концентрациях — 35 мг/мл, а у других не появляется даже при концентрации выше 50 мг/мл.

Серый коллапс является следствием отравления ребенка, но индивидуальная устойчивость к левометицину не одинакова. Токсические концентрации левометицина блокируют в митохондриях (клеток печени, сердца, скелетных мышц и других тканей) транспорт электронов, приводя к тяжелой гипоксии тканей и метаболическому ацидозу с после-

дующим развитием коллапса. Первые же признаки начинающейся интоксикации требуют немедленной отмены препарата и проведения внепочечного удаления его из организма — замещения переливания крови или гемоперфузии.

Сравнительно редко при приеме левометицина возникают сыпь на коже, лихорадка, анафилактические реакции, выпадение волос, замедление заживления ран. У больных с недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы может развиваться гемолиз. Иногда отмечают возникновение псевдомембранозного колита, гепатита, атрофии слизистой оболочки кишечника.

В 1:40 000 случаев (от 1:12 000 до 1:200 000) прием левометицина сопровождается развитием апластической анемии. Ее возникновение зависит не от дозы или длительности применения препарата, а от генетических особенностей человека (приводящих к образованию токсических метаболитов). Чаще эта форма анемии возникает после приема левометицина внутрь, но может быть и после инъекций и даже от однократного закапывания в конъюнктивальный мешок. Появляется она обычно не сразу, а через 2...3 нед после его назначения. Есть сведения о ликвидации апластической анемии, связанной с приемом левометицина, лития карбонатом.

**Взаимодействие.** Левометицин угнетает синтез белков, в том числе ферментных, в печени и неспецифически связывает в ней цитохром-P-450. Поэтому этот антибиотик нарушает биотрансформацию многих других лекарственных средств, удлиняя их  $t_{1/2}$ . Наибольшее значение это имеет для бутамида (антидиабетического средства), уровень которого в плазме крови (после приема в обычной для больного дозе) на фоне левометицина возрастает в 2...3 раза, что сопровождается снижением уровня сахара в крови и развитием гипогликемической комы. Замедляется также биотрансформация дифенина, фенобарбитала, дикумарина в 2—4 раза. При повторных их приемах может быть их накопление в крови, угнетение ЦНС или нарушение свертываемости крови соответственно. Левометицин нарушает биотрансформацию циклофосфамида. Это ослабляет эффект цитостатика, так как он возникает не от самого циклофосфамида, а от его активного метаболита.

Поскольку левометицин подвергается биотрансформации в печени, то вещества, угнетающие ее функцию, увеличивают  $t_{1/2}$  антибиотика. Особое значение имеет парацетамол, на фоне приема которого  $t_{1/2}$  левометицина возрастает до 15 ч. При повторных приемах антибиотика в этой ситуации может развиваться даже интоксикация им. Вещества, стимулирующие функцию печени, например фенобарбитал, в меньшей степени дифенин (вероятно и зиксорин), укорачивают  $t_{1/2}$  левометицина, снижают его уровень в плазме крови детей (на 50%), а следовательно, и эффективность. Манинит, этакриновая кислота, гидрохлортиазид, клопамид увеличивают экскрецию лево-

минетина с мочой, но мало меняют его уровень в плазме крови. Фуросемид задерживает выведение левомицетина с мочой, но ускоряет выведение его метаболита.

Левомицетин лучше не сочетать с другими антибиотиками. Исключение может быть лишь при менингите у детей, вызванном гемофильной палочкой или пневмококками, по отношению к которым выявлен синергизм левомицетина и пенициллинов, в частности ампициллина. Другие сочетания могут оказать антагонистическое влияние на микроорганизмы и усилить опасность развития токсических эффектов. Так, обнаружен антагонизм: между левомицетином и гентамицином по отношению к кишечной палочке; между левомицетином и ампициллином по отношению к грамотрицательным зитеробактериями, для которых левомицетин является бактериостатическим препаратом; между левомицетином и цефотаксимом по отношению к гемофильной палочке.

Левомицетин не следует назначать вместе со стрептомицином, так как он способствует развитию гемолита и апластической анемии; с тетрациклинами и ристомидином, так как усиливается угнетающее влияние на кроветворение; с нитрофуранами или с сульфаниламидными препаратами, так как эти комбинации усугубляют опасность нарушения лейкопоза.

*Формы выпуска, дозы и режим применения.* Левомицетин асцарат выпускают в порошке и таблетках по 0,25 г, назначаемых детям старше 1 мес через рот. В 1 г препарата содержится 0,55 г левомицетина.

Левомицетин сукцинат выпускают во флаконах по 0,5 и 1 г антибиотика. Вводят внутривенно, предварительно растворив в изотоническом растворе натрия хлорида или в 5% растворе глюкозы. Новорожденным до 2 нед вводят внутривенно 25 мг/кг 1 раз в сутки. Новорожденным детям в возрасте от 2 до 4 нед вводят суточную дозу 50 мг/кг в 2 приема. Детям старше 2 мес вводят внутривенно или внутрь суточную дозу 75...100 мг/кг в 4 приема, при внутримышечном введении эти дозы всасываются по-разному.

## ТЕТРАЦИКЛИНЫ

Это антибиотики широкого спектра действия, но они способны вызывать тяжелые осложнения, особенно у детей младшего возраста, поэтому их назначают только после 8 лет. Тетрациклины — бактериостатические препараты, подавляющие размножение грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (кокки, дифтерийная палочка, возбудитель коклюша, сибирской язвы, столбняка, газовой гангрены, ботулизма, дизентерии, паратифов, брюшного тифа, холеры, чумы), а также крупных вирусов (трахомы), микоплазмы хламидии, листерии, некоторых простейших (амебы). Но тетрациклины не влияют на гемо-

фильную палочку, многие штаммы синегнойной палочки, протей и пр. По спектру действия все тетрациклины сходны, но отличаются физико-химическими свойствами, а в связи с этим — разными способами применения и фармакокинетикой.

*Фармакокинетика.* Тетрациклины, окситетрациклин дигидрат и гидрохлориды метациклина, доксициклина, миноциклина назначают внутрь. Всасывание их происходит с умеренной скоростью. Максимальная концентрация в плазме крови возникает через 2...3 ч. Лучшее всех (90%) всасывается миноциклин, хорошо (75%) — доксициклин (вibraцилин), остальные — умеренно (50%). Невсавшийся антибиотик остается в кишечнике, влияет на его микрофлору и выводится с фекалиями. При приеме натощак тетрациклины всасываются лучше, чем после еды. Прием пищи снижает их уровень в плазме крови на 25...30%.

Тетрациклины, окситетрациклины и метациклины образуют прочные соединения с кальцием, обильно содержащимся в молоке и молочных продуктах. Поэтому названные препараты нельзя запивать молоком. Эти же антибиотики образуют не всасывающиеся комплексы с железом, алюминием, цинком, магнием. При необходимости употребления молока, а также антицидов, содержащих тяжелые или щелочноземельные металлы, их надо принимать через 3 ч после приема тетрациклинов. Миноциклин и доксициклин образуют менее прочные соединения с кальцием и тяжелыми металлами, которые разрушаются в кислой среде желудка. Поэтому их можно принимать с молоком и молочными продуктами. Прием пищи меньше сказывается на их всасывании из кишечника: уровень в плазме крови снижается на 20...25%, а не на 50%, как у других тетрациклинов. Из прямой кишки все тетрациклины всасываются плохо.

В сыворотке крови 20...60% молекул тетрациклинов связано с белком. В тканях и большинстве жидкостей (кроме ликвора) тетрациклины проникают очень хорошо. Они проникают даже внутрь клеток. Особенно высокие их концентрации обнаруживают в желчи, где их может быть в 5—10 (тетрациклин) и даже в 10—15 (доксициклин) раз больше, чем в сыворотке крови. Поэтому они оказывают выраженное лечебное действие при инфицировании желчевыводящих путей. В плевральной, асцитической, синовиальной жидкостях они содержатся в концентрациях, равных сывороточной или несколько меньше. Поэтому их успешно применяют при соответствующей локализации инфекции. В легких, почках, селезенке их концентрация даже выше, чем в сыворотке, что объясняет их высокую эффективность при пневмониях. Миноциклин хорошо проникает в кожу и мягкие ткани, и его широко применяют при инфицировании кожи и ее придатков. Все тетрациклины хорошо проникают и задерживаются в костях, поэтому их назначают при лечении остеомиелита.

Тетрациклины легко проходят через плаценту

ту, и в крови из пуповины их концентрация составляет 10...50% от уровня в крови матери. Тетрациклины выводятся с молоком матери, в котором их столько же, сколько в сыворотке крови. В ликвор и мозг тетрациклины проникают плохо, обычно в них выявляют всего 1...10% от уровня в сыворотке, а при менингите — 10...25%. Несколько лучше других туда попадает миноциклин. Поэтому при лечении менингитов их не применяют.

Элиминация взрослого тетрациклина, окситетрациклина и метациклина в основном осуществляется клубочковой фильтрацией, но с разной скоростью.  $t_{1/2}$  тетрациклина равен 9, окситетрациклина — 8, а метациклина — 14 ч. Нарушение выделительной функции почек задерживает экскрецию этих антибиотиков, и  $t_{1/2}$  может возрасти до 40...100 ч. Доксизиклин и миноциклин преимущественно элиминируются за счет биотрансформации в печени и с мочой выводятся в значительно меньшем количестве (миноциклин — 8...12% принятой дозы). Поэтому нарушенная выделительная функция почек меньше сказывается на их выведении.  $t_{1/2}$  этих препаратов больше, чем других тетрациклинов, и составляет 16...22 ч у доксициклина и 18,6 ч — у миноциклина.

Ряд тетрациклинов — тетрациклина гидрохлорид, морфоциклин — специально созданы для инъекций. Их назначают при тяжелых инфекциях (сепсис, пневмония и пр.), когда невозможен прием внутрь (рвота, бессознательное состояние) или когда нужно быстро получить эффективную концентрацию в плазме и тканях. Тетрациклина гидрохлорид вводят внутримышечно (но не внутривенно), в полости, в виде аэрозоля при заболеваниях дыхательных путей. После внутримышечного введения максимальная концентрация в крови возникает через 1...2 ч. Морфоциклин вводят только внутривенно медленно, в течение 4...5 мин. Иначе возникает боль по ходу сосуда. Рекомендуют делать инъекции в разные вены. После внутривенной инъекции в плазме крови сразу же возникает максимальная концентрация, через 1 ч она в 2 раза выше, чем после приема внутрь. Последующая кинетика препарата такая же.

Внутримышечно или подкожно морфоциклин вводить нельзя, так как возникает сильнейшее раздражение и повреждение тканей, образование инфильтратов.

**Показания к применению.** В связи с высокой токсичностью тетрациклины применяют только по данным антибиотикограммы, при устойчивости флоры к менее опасным препаратам. При соблюдении названного условия тетрациклины назначают детям с тяжелыми ангинами, бронхитом, гнойным плевритом, подострым септическим эндокардитом, амёбной и бактериальной дизентерией, коклюшем, сыпным и возвратным тифом. Кроме того, их назначают при хламидиозе, микоплазменной инфекции, а также при особо опасных инфекциях: холере, чуме, сибирской язве и пр. Если возбудитель заболевания чувствителен к тетрациклину, то терапевти-

ческий эффект наблюдается на 2...3-й день, но курс лечения продолжают 5...7 дней.

Тетрациклины не следует назначать детям до 8 лет. Тетрациклины, выводимые почками, опасно назначать детям с патологией выделительной их функции. Тетрациклины не следует назначать детям с патологией печени, надо учитывать возможность аллергической реакции на тетрациклины.

**Нежелательные эффекты.** Осложнения чаще возникают при применении тетрациклина, окситетрациклина и метациклина. Особенно они выражены у детей младшего возраста. Тетрациклины образуют комплексы с кальцием и поэтому откладываются в костях, зубах и их зачатках, нарушают в них синтез белка, т. е. развитие и рост костей, зубов. У недоношенных детей, когда тетрациклины еще применяли, зарегистрировано замедление роста на 40%. Прием в период новорожденности или грудным детям задерживал прорезывание зубов до 2 лет. Зубы оказывались желтого цвета (цвет тетрациклинов) с нарушенным развитием эмали и дентина, неправильной формы и расположения. Такие зубы обычно легко поражались кариесом, были постоянным источником инфекции и причиной развития инфекционно-аллергических заболеваний (ревматизм и пр.). Если тетрациклины попадали через организм матери к плоду после середины гестационного возраста или к ребенку до 6 мес постнатального возраста, то нарушалось развитие передних зубов, преимущественно молочных. Если же их применяли между 6 мес и 5 годами постнатальной жизни, то происходило нарушение развития постоянных зубов. Желтая окраска зубов могла сохраняться на очень длительное время.

Способность связываться с кальцием отрицательно сказывается и на функции сердечно-сосудистой системы. Быстрое влияние в веку может сопровождаться снижением силы сокращений сердца, снижением ударного и минутного объема, снижением артериального давления и даже коллапсом.

Тетрациклины вызывают каталобические эффекты, так как нарушают синтез белков в клетках. Это приводит к снижению массы тела, увеличению выведения азота с мочой, отрицательному азотистому балансу и к повышению уровня небелкового азота в плазме крови. У ребенка возникает гипотрофия, снижается резистентность к инфекции, особенно к вирусам. Нарушая синтез белков, тетрациклины могут замедлить нервно-мышечную передачу импульсов. Это усиливает активность миорелаксантов типа тубурина, препаратов магния. Препараты кальция и антихолинэстеразные вещества мало влияют на этот блок, так как он связан с нарушением синтеза белков постсинаптической структуры. Риск возникновения нервно-мышечного блока от тетрациклинов особенно велик у детей с миастенией.

Тетрациклины при повторном введении накапливаются в слизистой оболочке желудочно-

кишечного тракта, нарушая синтез ферментов и белков, участвующих в активном транспорте. В результате страдает пищеварение, усвоение ингредиентов пищи. У ребенка могут развиться глоссит, стоматит, эзофагит, язвенные поражения слизистых оболочек, возникнуть диарея. Высокая концентрация тетрациклинов в фекалиях подавляет не только патогенную, но и нормальную микрофлору в кишечнике, что способствует развитию вторичных инфекций, кандидоза, нарушает синтез витаминов. Для предотвращения кандидоза тетрациклины следует принимать одновременно с нистатином или леворином.

Тетрациклины, преимущественно у детей раннего возраста, вызывают повышение внутричерепного давления. Проявляется это тяжелыми головными болями, рвотой, нарушением функции краниальных нервов, конечностей. В тяжелых случаях может быть летальный исход. При возникновении этого осложнения необходимо произвести пункцию и выпустить избыток ликвора (обычно он бывает стерильным).

Тетрациклины повышают чувствительность кожи к ультрафиолетовым лучам, особенно открытых ее участков (лицо, руки); возможны солнечные ожоги. Тетрациклины могут накапливаться в печени, особенно при задержке их (тетрациклины, окситетрациклины, метациклины) у больных с нарушенной выделительной функцией почек. Это сопровождается задержкой жирных кислот, липидов в гепатоцитах, нарушением функции ее ферментных систем. В результате в плазме крови возрастает уровень билирубина, остаточного азота, снижается уровень альбуминов, протромбина и других факторов свертывания крови, могут быть геморагии. Это осложнение в основном наблюдали у детей раннего возраста и у беременных женщин даже при нормальной функции почек. У беременных они вызывали диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. Тетрациклины имеют тератогенный эффект.

Длительно хранимые препараты обычно портятся. Их введение вызывает синдром Фанкони — нарушение функции канальцев почек. У ребенка при этом развиваются тошнота, рвота, полидиссия, полиурия, постоянная жажда, ацидоз, протеинурия, глюкозурия, аминокислотурия. Это осложнение обычно тяжело; нормализация функции почек иногда происходит лишь через несколько месяцев интенсивной терапии. Поэтому просроченные препараты тетрациклинов применять нельзя. При назначении миноциклина иногда возникают вестибулярные расстройства, характеризующиеся появлением тошноты, рвоты, головокружения, атаксии. Эти явления возникают через 48...72 ч после начала приема препарата и исчезают через 48 ч после его отмены.

**Взаимодействие.** Тетрациклины нельзя принимать внутрь вместе с антацидными препаратами, содержащими алюминий, кальций, магний, с препаратами железа, цинка, меди, сердечными гликозидами. С названными препаратами тетрациклины образуют неусваива-

ющиеся комплексные соединения. Тетрациклины нарушают всасывание также глюкозы, витаминов А, D, E, B<sub>12</sub>. Атропин ухудшает всасывание тетрациклинов. Нельзя местно применять тетрациклины вместе с препаратами свинца, серебра, так как происходит взаимная их инактивация. Тетрациклины нельзя вводить в одном шприце с барбитуратами, гепарином, глюкокортикоидами, аминогликозидами, естественными и полусинтетическими пенициллинами (особенно с метициллином, флоксациллином, оксациллином), так как образуются комплексные соединения, выпадающие в осадок.

Фармакологически тетрациклины несовместимы с пероральными антидиабетическими средствами, так как возможно усиление гипогликемического эффекта; с девомицетином, так как возрастает его угнетающее влияние на кроветворение и функцию печени; с непрямыми антикоагулянтами, так как возрастает опасность тяжелых геморагий; с фенацетидом, так как может усиливаться его гемолитическое действие; с эритромицином, так как возрастает гепатотоксическое действие этих антибиотиков.

**Формы выпуска, дозы для детей 8—12 лет и режим применения.** У детей после 12 лет дозы такие же, как у взрослых.

Тетрациклины выпускают в таблетках по 0,05; 0,1 и 0,25 г, назначаемых внутрь во время или сразу после еды 3—4 раза в день. Суточная доза — 20...40 (до 50) мг/кг.

Тетрациклина гидрохлорид выпускают в таблетках по 0,1 и 0,25 г, в капсулах по 0,25 г и во флаконах по 0,1 г. Таблетки и капсулы назначают внутрь 3—4 раза в день. Содержимое флакона растворяют в 2,5...5 мл 1—2% раствора новокаина и вводят глубоко внутримышечно (не допуская попадания раствора в сосуд) 2—3 раза в день. Суточная доза — 10...15 мг/кг.

Окситетрациклина дигидрат выпускают в таблетках по 0,25 г, принимаемых внутрь перед едой 3—4 раза в день. Суточная доза для детей 8...12 лет — 20...40 (до 50) мг/кг.

Метациклина гидрохлорид выпускают в капсулах по 0,15 и 0,3 г, назначаемых внутрь перед едой 2—4 раза в день. Суточная доза — 7,5...10 мг/кг.

Доксициклина гидрохлорид выпускают в желатиновых капсулах по 0,05 и 0,1 г, назначаемых внутрь после еды 1—2 раза в день. Суточная доза в первый день лечения — 4 мг/кг, в последующие дни — 2 мг/кг.

Миноциклина гидрохлорид так же, как и доксициклин, назначают в первый день лечения до 4 мг/кг, а в последующие дни — по 2 мг/кг в 1—2 приема через рот, после еды.

Морфоциклин выпускают во флаконах по 0,1 и 0,15 г. Перед употреблением содержимое флакона растворяют в 20 мл 5% раствора глюкозы. Полученный раствор вводят внутривенно, в течение 4...5 мин. Суточная доза — 150...200 мг, ее делят на 2 приема.

## ПОЛИМИКСИНЫ

Это — бактерицидные препараты, преимущественно подавляющие грамотрицательные бактерии, в том числе патогенные штаммы кишечной палочки, йерсинии, возбудители дизентерии, тифа, паратифов и пр. Особое значение для педиатрии имеет способность этих антибиотиков подавлять гемофильную палочку и большинство штаммов синегнойной палочки. Но они не влияют на кокки, как грамположительные, так и грамотрицательные, протей, возбудители дизентерии и некоторые другие. Очень важной особенностью этих антибиотиков является угнетение ими не только делящейся, но и покоящейся формы микроорганизма.

В СССР используют 2 препарата полимиксинов: полимиксин М, предназначенный для приема внутрь, и полимиксин В, назначаемый парентерально.

**Полимиксин М сульфат** из желудочно-кишечного тракта не всасывается и влияет только на микроорганизмы, находящиеся в его просвете. Поэтому его назначают при различных кишечных инфекциях, поражающих как тонкую, так и толстую кишку. При чувствительной к нему микрофлоре терапевтический эффект развивается за 2...3 дня: у больного снижается частота дефекаций, отделение жидкого стула и пр. Длительность лечения — 5...7 дней.

Нежелательных эффектов от приема полимиксина М внутрь практически не бывает, хотя при длительном применении, назначении высоких доз у детей младшего возраста, особенно с изъязвлениями слизистой оболочки кишки, может произойти всасывание препарата с последующим нарушением функции почек. Поэтому при применении препарата рекомендуются контролировать состав мочи раз в 2 дня. При ухудшении выделительной функции почек препарат следует немедленно отменить. Детям с нарушенной функцией почек препарат противопоказан. Применяют его и местно для обработки гнойных ран, ожогов; для лечения гнойных отитов, конъюнктивитов и пр.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Полимиксин М сульфат выпускают в таблетках по 500 тыс ЕД, назначаемых внутрь 3 раза в день, и во флаконах по 500 и 1000 тыс ЕД. Суточная доза препарата для детей до 3...4 лет — 10 мг/кг (100 тыс ЕД); детям 5...7 лет — 140 мг (1400 тыс ЕД); детям 8...10 лет — 160 мг (1600 тыс ЕД); детям 11...14 лет — 200 мг (2000 тыс ЕД). Суточную дозу делят на 4—6 приемов.

Для местного применения приготавливают мазь на вазелине или растворе. Его готовят непосредственно перед употреблением, разводя содержимое флакона в изотоническом растворе натрия хлорида (0,85%) или в 0,5...1% растворе новокаина. В 1 мл раствора (или в 1 г мази) должно содержаться 10...20 тыс ЕД антибиотика.

**Полимиксин В сульфат** назначают внутривенно, внутримышечно, индомалью, в различные полости, а также в форме аэрозоля, изредка — внутрь.

**Фармакокинетика.** При внутримышечном введении максимальная концентрация антибиотика в плазме крови возникает через 2 ч, но у детей младшего возраста — через 1 ч. Антибиотик плохо проникает в ткани, особенно через гематоэнцефалический барьер, хотя при менингите у детей он несколько лучше попадает в ликвор, но редко создает в нем эффективную концентрацию. Полимиксин В практически не проникает в плевральную, перитонеальную, асцитическую жидкости. Не попадает он и внутрь клеток. Поэтому при внутриклеточной инфекции (например, при бруцеллезе) не дает положительного результата даже при наличии чувствительного *in vitro* к этому антибиотику штамма. Для получения терапевтического эффекта его вводят в соответствующие полости (плевры, брюшины, суставы) или индомалью. Обычные парентеральные введения препарата используют при наличии у больного пневмонии, сепсиса, эндокардита, вызванных синегнойной палочкой или клебсиеллами.

Циркулирующий в крови полимиксин выводится почками, создавая в моче концентрации антибиотика, в 20—30 раз выше, чем в плазме крови, но для получения терапевтического эффекта моча должна быть немного кислой (рН ниже 7); в основной среде этот препарат неэффективен.

**$I_{1/2}$  полимиксина В** у старших детей и взрослых составляет обычно 3,5...4 ч, но при снижении выделительной функции почек увеличивается до 6...11...20 и даже до 35 ч (последнее при клирексе креатинина равно нулю). Замедленная элиминация полимиксина обнаружена и у детей первых месяцев жизни. Часть полимиксина выводится с желчью.

**Нежелательные эффекты.** Полимиксин В, вводимый парентерально, — токсичный антибиотик, он может вызвать нейро- и нефротоксические эффекты. Нейротоксическое действие — следствие нарушения синаптической передачи нервного импульса. Начальными его симптомами являются головокружение, головная боль, сонливость или раздражительность. Наиболее опасен блок нервно-мышечной передачи импульса, приводящий к ишемированию сокращений дыхательных мышц. Особенно велика опасность этого осложнения у новорожденных детей, у которых угнетение дыхания и без того часто отмечают при инфекционных токсикозах. Нервно-мышечный блок у детей любого возраста может усиливаться при одновременном назначении миорелаксантов или других лекарственных средств, нарушающих нервно-мышечную передачу импульсов (аминогликозиды, тетрациклины и пр.). При кумуляции препарата наблюдают нарушение зрения, речи. Может быть зуд в области рта, глаз, языка.

При возникновении нефротоксического эффекта в моче появляется белок, возникает

гематурия. Указанные токсические явления после отмены препарата постепенно исчезают, но могут быть длительными и очень опасными у детей с нарушенной выделительной функцией почек. Поэтому им лучше не назначать этот препарат, а в случае крайней необходимости вводить не 3—4, а 1—2 раза в день и даже 1 раз в 2 или в 4 дня.

**Взаимодействие.** Полмиксин В нельзя вводить в одном шприце с гепарином, так как происходит их химическое взаимодействие и выпадение осадка. Его нельзя одновременно назначать с миорелаксантами (тубокурарин-хлорид, дитилин, дуаин и пр.), с аминогликозидами (канамидином, гентамицином и пр.), тетрациклином, левомицетином, так как может резко усилиться нервно-мышечный блок.

Комбинированное применение с нефротоксическими веществами — цефалоридином, цефатоксимом и аминогликозидами и пр. — тоже недопустимо. Одновременное введение с тетрациклином, пенициллинами, стрептомицином малозффективно, так как между ними нередко отмечают антагонизм.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Выпускают во флаконах по 25 и 50 мг (250, 500 тыс ЕД). Для внутримышечного введения содержимое флакона растворяют в 1...2 мл 0,5...1 % раствора новокаина, воды для инъекций или изотонического раствора натрия хлорида. Для внутривенного введения содержимое флакона растворяют в 30...100...200 мл 5 % раствора глюкозы. Вливание производят со скоростью 60—80 капель в 1 мин. Для эндолумбального введения суточную дозу растворяют в 1...2 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Суточная доза для внутримышечного и внутривенного (предпочтительно капельного) введения детям до 2 нед — 1...1,5 мг/кг; после периода новорожденности — 1,2...2,4 мг/кг; детям с массой тела до 20...40 кг — 50 мг, 40...60 кг — 100 мг. Суточную дозу обычно делят на 2 введения.

Эндолумбально полмиксин В сульфат вводят раз в сутки, в течение 2...3 дней и более, до стерилизации ликвора. Суточная доза для новорожденных — 1 мг; от 1 мес до 1 года — 1...2 мг; от 1 года до 12 лет — 2...3 мг; старше 12 лет — 5 мг (доза взрослых).

Для аэрозолей полмиксин В растворяют в 1...2 мл изотонического раствора натрия хлорида (0,85 %) или глюкозы (5 %). Применяют 3—4 раза в день. Доза такая же, как для инъекций.

## ФУЗИДИН

Это — натриевая соль фузидиевой кислоты; в основном подавляет стафилококки, хотя может влиять и на некоторые другие грамположительные и грамотрицательные кокки (гонококки, менингококки, стрептококки, пневмококки), коринебактерии, листерии, клостридии, микобактерии. На грамотрицательные бактерии не влияет.

**Фармакокинетика.** Фузидин-натрий назначают внутрь. Из желудочно-кишечного тракта он достаточно полно всасывается с умеренной скоростью, создавая максимальную концентрацию в плазме крови через 3...4 ч. Из плазмы крови он хорошо проникает в различные жидкости и ткани (включая печень, почки), но не в ликвор. Особенно хорошо проникает в ткани легких, мокроту, очаги воспаления, и его широко применяют при лечении острых респираторных заболеваний, вызванных золотистым стафилококком, а также при лечении муковисцидоза. Фузидин легко проникает в костную и хрящевую ткани, и его применяют при лечении остеомиелита (вызванного стафилококками) у детей любого возраста, в том числе у новорожденных. Хорошее проникновение в кожу является основанием для успешного применения фузидина при лечении детей с различными ее заболеваниями, преимущественно вызванными стафилококками.

Элиминует фузидин в основном путем бнотрансформации в печени и экскреции с желчью, в которой возникают его высокие концентрации, достаточные для получения терапевтического эффекта при инфицировании желчных путей. Экскретированный с желчью в кишечник фузидин может снова всасываться в кровь, поддерживая в ней концентрацию. При повторном введении может кумулироваться в организме. С мочой выводится всего 0,1 % введенной дозы, поэтому его можно назначать детям с нарушенной выделительной функцией почек.

**Нежелательные эффекты.** Фузидин не токсичен, но при его применении может быть раздражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, проявляющееся тошнотой, рвотой, поносом. Для предупреждения или снижения названных осложнений препарат надо принимать с молоком, а детям до года — с сахарным сиропом.

**Взаимодействие.** При заболеваниях, вызванных резистентными к пенициллину стафилококками, хорошо сочетать фузидин с метициллином, эритромицином; при заболеваниях, вызванных полирезистентными пневмококками, фузидин хорошо сочетать с рифампицином.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Фузидин-натрий выпускают в таблетках по 0,125 и 0,25 г, назначаемых внутрь, давая запивать молоком, а детям до 1 года — сахарным сиропом. Суточная доза фузидина-натрия у детей до 1 года — 60...80 мг/кг; после 1 года — 40...60 мг/кг и старшим детям — 20...30 мг/кг. Суточную дозу делят на 2—3 приема в сутки.

## РИФАМПИЦИН

Этот полусинтетический антибиотик относят к числу активных противотуберкулезных и противолепрозных средств, но все шире используют для лечения детей с заболеваниями, вызванными стафилококками, гемофильной па-

лочкой типа *b*, особенно штаммами, устойчивыми к другим антибиотикам. Рифампицин эффективно подавляет и стрептококки, клостридии, протей, некоторые бактериоиды, палочку сибирской язвы, бруцеллы, возбудителей болезни легионеров и пр. К рифампицину быстро развивается устойчивость микроорганизмов, поэтому его относят к резервным антибиотикам и применяют лишь в случаях неэффективности других противомикробных средств.

**Фармакокинетика.** Назначают рифампицин внутрь. Всасывается он из желудочно-кишечного тракта с умеренной скоростью. Максимальная концентрация в плазме крови возникает через 2 ч и сохраняется на активном уровне от 8...12 до 24 ч в прямой зависимости от величин дозы. С белками сыворотки связано 80 % циркулирующего рифампицина.

Он хорошо проникает во все ткани, клетки и жидкости организма, в том числе и в ликвор. В большинстве тканей и жидкостей его обнаруживают в концентрациях, равных сывороточной или несколько меньше ее, но в слюне, желчи, слезной железе его обнаруживают в концентрации, значительно выше сывороточной. В ликворе его концентрация при менингите составляет от 15 до 80 % от уровня в сыворотке. Он хорошо проникает через плацентарный барьер, и его выявляют в сыворотке крови плода в терапевтической концентрации. В молоке матери его мало.

Элиминируется рифампицин преимущественно печенью, которая способна экскретировать его с желчью в неизменном виде и биотрансформировать с образованием дезацетильного метаболита, сохраняющего антибактериальную активность. При увеличении дозы препарата антибиотик начинает выводиться почками; при очень высоких дозах выведение почками может стать выше, чем с желчью. Рифампицин окрашивает мочу, слезы, мокроту, слюну в красный цвет.  $t_{1/2}$  рифампицина — 1,5...4 ч. В первые дни применения препарата он больше, а при повторных введениях укорачивается, что является следствием стимулирующего влияния рифампицина на метаболические процессы в печени, происходящие с участием цитохрома P-450. В результате ускоряется его биотрансформация, и кумуляции препарата при повторных введениях обычно не бывает. Ускоряется биотрансформация и других лекарственных средств.

**Показания к применению.** Применяют рифампицин в основном при заболеваниях дыхательных путей, вызванных полирезистентными штаммами стафилококков. Лечебный эффект при этой патологии особенно отчетлив (в 97 % случаев) при сочетании препарата с аминогликозидами, фузидином или с бактримом. Хорошие результаты получают при использовании рифампицина у детей с бактериальным менингитом, особенно вызванным гемофильной палочкой, с заболеваниями костно-суставного аппарата, инфекциями мочевыводящих и желчевыводящих путей, при заболеваниях полости

рта и глотки. Его с успехом применяют для ликвидации носительства гемофильной палочки в носоглотке детей, перенесших вызванные ею менингит, пневмонию и другие заболевания. Назначают его и для очищения носоглотки у детей, находившихся в контакте с только что названными больными.

**Нежелательные эффекты** при применении рифампицина наблюдают от чрезмерных его доз или у больных с патологией печени. Осложнения преимущественно носят аллергический характер — появление сыпей. Кроме того, отмечают нарушения функции желудочно-кишечного тракта (снижение аппетита, рвота, понос), иногда гепатотоксический эффект. Последний выявляют по увеличению уровня билирубина в плазме крови, активности трансаминаз.

**Взаимодействие.** Терапевтический эффект рифампицина можно усилить, сочетая его с другими препаратами. Так, в сочетании с эритромицином повышается его эффективность при воздействии на стафилококки; в сочетании с тетрациклинами повышается его воздействие на сальмонеллы, кишечную палочку, шигеллы; в сочетании с триметопримом (компонентом бактрима) возрастает его воздействие на протей, клебсиеллу, энтеробактер, кишечную палочку и пр.

Рифампицин неодинаково влияет на биотрансформацию различных лекарств в печени: у одних он ее ускоряет, а у других — замедляет. В результате эффективность дигитоксина; бутамида, дикумарина, контрацептивных средств снижается, так как их концентрация в плазме крови при одновременном введении рифампицина уменьшается на 50 %. При назначении, например, рифампицина с теofilлином возрастает опасность токсических эффектов (его биотрансформация замедляется). Поэтому рифампицин не следует сочетать с дигитоксидом, бутамидом, дикумаринном, теofilлином, левомидетином, гидрокортизоном. Этот антибиотик противопоказан беременным, так как у них и у плодов может возникнуть опасная геморрагия, а также детям с заболеваниями печени и почек.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Рифампицин (бенемидин) выпускают в капсулах от 0,05 и 0,15 г, назначаемых через рот за 0,5...1 ч до еды. Суточная доза рифампицина для детей — 8...10 мг/кг, но не более 0,45 г. Эту дозу делят на 2—3 приема. Для ликвидации носительства гемофильной палочки в носоглотке (и для ее очищения у детей, находившихся в контакте с больными) рифампицин назначают внутрь в сиропе (100 мг в 1 мл) раз в сутки 4 дня: детям с массой тела до 9 кг — 150 мг в день, детям 9...18 кг — 300 мг в день и выше 18 кг — 600 мг в день.

## ОСЛОЖНЕНИЯ

При использовании антибиотиков возникают токсические, аллергические и биологические осложнения. Токсические эффекты указаны при рассмотрении отдельных групп антибиотиков.

**Аллергические реакции** могут быть двух видов: немедленные и замедленные. Их возникновение является следствием образования антигенов, представляющих собой комплекс антибиотика (или продукта его биотрансформации) с белками плазмы крови, тканей, компонентами клеточных мембран и пр.

Выявить наличие гиперчувствительности ребенка к антибиотику можно и в процессе тщательного сбора анамнеза, и с помощью специальных исследований. Для этих целей применяют пробы с закапыванием раствора антибиотика в конъюнктивальный мешок глаза или с втиранием его в scarified (скарифицированную) кожу. Но эти пробы ненадежны и опасны (на саму пробу может развиться анафилактический шок). Безопасны для больного и очень надежны пробы *in vitro* с деградацией базофильных лейкоцитов. Для выполнения этой пробы берут 1 мл сыворотки крови, сохраняемой при температуре 1...4°C, добавляют лейкоциты (донора, животного, самого больного) и антиген (антибиотик). Реакцию проводят на покровном стекле под микроскопом. Деградация 20% и больше базофильных лейкоцитов свидетельствует о сенсибилизации больного к данному антибиотику.

Для выявления замедленных реакций в scarified (скарифицированную) кожу втирают раствор антибиотика. Чтобы избежать смазывания препарата, желательнее сверху нанести пленку аэрозоля. Образование папулы через 1-2 дня свидетельствует о гиперчувствительности замедленного типа.

Немедленные аллергические реакции на антибиотики могут быть анафилактического, цитотоксического типа и следствием образования иммунных комплексов (феномен Артюса). Анафилактические реакции осуществляются из-за обильного освобождения из тучных клеток гистамина, а также последующего образования в них и затем освобождения лейкотриенов (в частности, медленно реагирующей субстанции анафилаксина), простагландинов, протеолитических ферментов и кининов. Реакции могут проявляться бронхоспазмом, падением артериального давления, нарушением мозгового кровообращения и пр. Могут сразу возникнуть все эти признаки, т. е. развиться анафилактический шок.

Цитотоксические реакции могут иметь вид гемолитической эритроцитопении, лейкопении (следствие их слипания из-за образования лейкоагглютининов), тромбоцитопении, синдрома Лайелла (некротические изменения в коже и слизистых оболочках с отслойкой их от подлежащих тканей).

Феномен Артюса — следствие образования иммунных комплексов антиген — антитело на стенке сосуда. Этот феномен проявляется либо

в виде васкулитов разной локализации, либо в виде полиорганной реакции — сывороточной болезни.

На антибиотики чаще возникают анафилактические реакции. Для их устранения следует немедленно внутривенно струйно ввести преднизолон и либо внутримышечно, либо внутривенно капельно — димедрол или дипразин (предварительно разведя необходимую для ребенка дозу — в 50...100 мл изотонического раствора натрия хлорида). Одновременно вокруг места введения препарата в мышцу следует произвести обкалывание 0,1% раствором адреналина (0,5...1 мл), разведя его в 3...5 мл изотонического раствора натрия хлорида. Если анафилактическая реакция возникла на пенициллин, то в место его инъекции необходимо ввести пенициллиназу в дозе 10 млн ЕД в 2 мл изотонического раствора натрия хлорида.

При цитолитических реакциях необходимы повторные введения высоких доз преднизолона. При лекарственном васкулите и диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови необходимо внутривенное введение преднизолона, а также гепарина (но не в одном шприце!) и дигидрамола.

Замедленные аллергические реакции на антибиотики, как и на другие лекарственные вещества, проявляются возникновением лихорадки, чаще субфебрильной, но иногда и гектической; изменением картины крови (преимущественно эозинофилий, но может быть и эозинопения); появлением шумов в сердце, болей в суставах, белка в моче и пр. При продолжении приема антибиотика могут развиться тяжелые повреждения функции сердца, печени, почек, суставов. Начавшаяся патология в дальнейшем и без приема антибиотика может усугубляться и привести больного к инвалидности.

Замедленные аллергические реакции чаще возникают через 9...11 дней от начала терапии антибиотиками. Поэтому их и не следует назначать так долго. При появлении указанных выше симптомов необходимо антибиотик отменить. Для борьбы с гиперчувствительностью замедленного типа применяют глюкокортикоиды, хингамин, препараты золота, пеницилламин и другие противоревматические средства медленного действия (см. гл. 3).

**Бактериальные осложнения. Дисбактериоз.** При назначении антибиотиков, подавляющих грамотрицательные бактерии в кишечнике, а также в бронхах, может произойти интенсивное размножение устойчивых к ним патогенных микроорганизмов: стафилококков, протей, синегнойной палочки, клостридий (в частности, *C. difficile*), грибов типа *C. albicans* и пр. Это приводит к опасности распространения в организме устойчивых к назначаемому антибиотику микроорганизмов, возникновения вторичных инфекций (отита, пневмонии, менингита, сепсиса и пр.); к исчезновению из кишечника нормальной микрофлоры, являющейся источником витаминов для организма ребенка. В результате может развиться гипо-

витаминоз, снижающий сопротивление организма инфекции.

Для профилактики и устранения дисбактериоза кишечника необходимо назначать детям: зубиотики (см. гл. 15), противогрибковые антибиотики (нистатин, леворин, амфоглюками) и витамины группы В, особенно рибофлавин, поддерживающий жизнедеятельность кишечной микрофлоры (см. гл. 3).

При разжижении в кишечнике кистридий, в частности *Cl. difficile*, возбудителя псевдомембранозного колита или скротизирующего колита, назначают метронидазол.

Для профилактики или устранения кандидозов в кишечнике назначают нистатин внутрь (выпускаемый в таблетках по 250 и 500 тыс ЕД) или леворин (выпускаемый в таблетках по 500 тыс ЕД). Нистатин детям до 1 года назначают по 100...125 тыс ЕД 4 раза в день; от 1 года до 3 лет — по 250 тыс ЕД 3—4 раза в день; старше 3 лет по 1000...1500 тыс ЕД в 4 приема. Леворин назначают детям до 2 лет в суточной дозе 25 тыс ЕД/кг; в 2...6 лет — по 20 тыс ЕД/кг; старше 6 лет — в разовой дозе 200...250 тыс ЕД 3—4 раза в день.

При кандидозе дыхательных путей назначают ингаляции аэрозолей леворина натриевой соли (выпускаемой во флаконах по 200 тыс ЕД). Необходимую дозу перед употреблением растворяют в 5 мл дистиллированной воды, дают вдыхать 1—3 раза в день по 15...20 мин. Суточные дозы леворина натриевой соли для детей до 1 года 40...100 тыс ЕД; от 1 до 3 лет — 100...150 тыс ЕД; после 3 лет — 150...200 тыс ЕД.

При кандидозе полости рта применяют специальные защитные таблетки леворина (по 500 тыс ЕД). Детям 3...10 лет дают по 1/4 таблетки 3—4 раза в день; в 10...15 лет — по 1/2 таблетки 2—4 раза в день. При кандидозе кожи или слизистых оболочек применяют нистатиновую или левориновую мазь. При кандидозном сепсисе или поражении внутренних органов применяют амфоглюками — препарат амфотерицина В, отличающийся от него меньшей токсичностью и хорошим всасыванием из желудочно-кишечного тракта. Выпускают амфоглюками в таблетках по 100 тыс ЕД. Назначают его 2 раза в день после еды: детям до 2 лет — по 25 тыс ЕД; в 2...6 лет — по 100 тыс ЕД; в 6...9 лет — по 150 тыс ЕД; в 9...14 лет и старше — по 200 тыс ЕД. Курс лечения — 10...14 дней. Хотя препарат и малотоксичен, все же он противопоказан детям с заболеваниями почек, печени, кроветворной системы, с диабетом и при индивидуальной непереносимости.

**Реакция Яриша — Герксгеймера** — результат освобождения эндотоксинов под влиянием высоких доз бактерицидных антибиотиков. У больного возникает резкий озноб, падает артериальное давление, нарушается дыхание, могут возникнуть отек мозга и острая почечная недостаточность. Эта реакция очень опасна, в значительном проценте случаев заканчивается летальным исходом. Поэтому

при тяжелых инфекционных процессах, особенно вызванных грамотрицательными бактериями (освобождающими при гибели эндотоксины) и бледной спирохетой, нельзя начинать лечение с высоких доз бактерицидных антибиотиков. С профилактической целью перед введением антибиотиков тяжелобольным детям надо ввести эфедрин. Для устранения возникшей реакции немедленно внутривенно вводят преднизолон или другие глюкокортикоиды (см. гл. 8) в высоких дозах. Их введения повторяют несколько раз в день.

Нередко парентеральное введение различных антибиотиков детям, особенно грудного возраста, сопровождается возникновением диареи, в среднем через 25...48 ч, но может быть через 1...96 ч. Обнаружено, что это в значительной мере связано с нарушением усвоения углеводов из кишечника. Ограничение углеводов, в частности лактозы, в диете у большинства таких детей немедленно ликвидирует диарею.

## СУЛЬФАМИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Это синтетические химиотерапевтические средства, подавляющие как различные кокки (стафилококки, стрептококки, пневмококки, менингококки, гонококки), так и бактерии, преимущественно возбудителей кишечных инфекций (патогенная кишечная палочка, сальмонеллы, шигеллы, возбудители брюшного тифа и пр.). Наиболее широкий спектр действия у сульфанилазида и сульфамометоксина, которые влияют, кроме того, на протей, токсоплазмы, возбудителей трахомы.

Противомикробный эффект сульфаниламидных препаратов — результат их конкуренции с пара-аминобензойной кислотой и нарушения ее включения в фолиевую кислоту, синтезирующих ее микроорганизмами.

**Фармакокинетика.** В зависимости от структуры сульфаниламидные препараты характеризуются неодинаковой фармакокинетикой. Большинство из них хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, преимущественно в тонкой кишке. Максимальная концентрация в плазме крови возникает через 2...4 ч. Исключения составляют фталязол, фтазин, сульгин, салазосульфаниприди, сульфасалазин, салазонипридазин, салазодиметоксин, специально утяжеленные дополнительными структурными компонентами, способствующими их прохождению в толстую кишку.

В плазме крови 12...99 % циркулирующего сульфаниламида связано с белками. Меньшие всех связаны с белками плазмы стрептоцид (12...14 %), сульфацил (15...22 %), больше всех сульфадиметоксин (90...99 %), сульфаниприди (73...90 %), сульфамометоксин (65...92 %).

Из плазмы крови в ткани сульфаниламиды проникают хорошо, создавая в них эффективные концентрации, в том числе в легких, в плевральной, асцитической, синовиальной жидкостях. В ликвор они проникают неодинаково: лучше всего — сульфаниприди, хуже

всех — сульфадиметоксин, остальные (всасывающиеся из кишечника) — в умеренной степени. При повторном применении сульфанипридазина его концентрация в ликворе может стать выше, чем в плазме крови, поэтому именно он наиболее эффективен при лечении менингитов у детей. Но сульфаниламиды плохо проникают в слюну (всего 3% от уровня в сыворотке крови), влагалищный секрет (1% от уровня в сыворотке). Вместе с тем они легко проникают через плаценту, и в околоплодной жидкости, кровь плода и новорожденного их обнаруживают в эффективных концентрациях. В молоке матерей их концентрация равна таковой в сыворотке крови, и грудной ребенок с молоком может получить количество препарата, достаточное для нежелательного действия на его организм.

Элиминация сульфаниламидных препаратов в основном осуществляется почками, преимущественно путем клубочковой фильтрации. Поскольку фильтруются их свободные фракции, то чем больше сульфаниламид связан с белками плазмы, тем медленнее идет элиминация. К тому же профильтровывающаяся фракция вещества затем может реабсорбироваться. У разных сульфаниламидов это происходит в неодинаковой степени. Указаниями особенностей фармакокинетики определяют разную продолжительность действия.

Скорость элиминации различных сульфаниламидов с мочой такова:

Сульфаниламиды	$t_{1/2}$ , ч
Короткого действия:	
стрептоцид	9
этазол	5...10
иорсульфазол	3,5
сульфашил	6...8
сульфалимезин	7
Средней продолжительности действия:	
сульфазин	16,5
Длительного действия:	
сульфанипридазин	35
сульфамометоксин	30
сульфадиметоксин	41
сульфалеи (келфизин)	65

Сульфаниламиды активно экскретируются печенью, и в желчи их концентрация может быть выше, чем в плазме крови. Особенно хорошо выводится с желчью сульфалеи, сульфанипридазин, сульфадиметоксин; они находятся в ней в активном состоянии. Поэтому названные препараты и применяют при инфекции в желчевыводящих путях.

В печени сульфаниламиды могут подвергаться биотрансформации. Один из них ацетилируется, утрачивая при этом и противомикробную активность, и хорошую растворимость в воде. Ацетилированные метаболиты при концентрировании мочи могут выпасть в осадок, нарушив проходимость канальцев почек. Для профилактики этого осложнения необходимо препятствовать их концентрированию в моче, запивая каждую дозу препарата

стаканом воды, лучше — щелочной (раствором соды или боржомом), так как это подщелачивает мочу, в которой ацетилированные метаболиты легче растворяются. Указанные правила приема должны соблюдаться при назначении сульфалимезина, сульфалеи, стрептоцида, норсульфазола, сульфацила и этазола. Эти препараты малоеффективны при инфицировании мочевыводящих путей. Лучше всего при названной локализации инфекционного процесса — уросульфид, выводимый почками в неизменном виде.

Другие сульфаниламидные препараты, в основном сульфадиметоксин, подвергаются в печени глюкуронидации; образовавшиеся метаболиты хорошо растворяются в воде и в моче, поэтому опасности их выпадения в осадок нет.

При нарушении выделительной функции почек сульфаниламидные препараты могут накапливаться при повторных приемах, что нежелательно, так как при постоянной концентрации в плазме крови выше 15 мг на 100 мл могут развиваться токсические эффекты.

**Показания к применению.** Хорошо всасывающиеся препараты сульфаниламидов применяют при лечении заболеваний дыхательных, желчных, мочевых путей, ангины, фарингита, тонзиллита, отита, менингита, кожных инфекций и пр. Если возбудитель, вызвавший заболевание, чувствителен в сульфаниламиду, то лечебный эффект проявляется в течение 1...3 дней: исчезают признаки инфекционного токсикоза (лихорадка, нарушения функции сердечно-сосудистой системы, дыхания), улучшается состояние ребенка.

Плохо всасывающиеся из кишечника сульфаниламиды применяют для лечения кишечных инфекций, в основном колн-интерита, колитов, в том числе дизентерии, брюшного тифа и пр.

Салазосульфаниламиды в основном показаны при испецифическом язвенном колите и болезни Крона. В их состав входит амносалициловая кислота, действующая противовоспалительно. Она и сульфаниламид, входящий в состав препарата, накапливаются в слизистой оболочке кишечника и вызывают как противомикробный, так и противовоспалительный эффекты. Эти препараты практически не всасываются из кишечника, а поэтому их не обнаруживают в крови плода, в молоке матерей.

**Нежелательные эффекты сульфаниламидных препаратов.** Осложнения от применения сульфаниламидов преимущественно отмечают у новорожденных и грудных детей, так как у них замедлено выведение этих веществ; меньший процент введенной дозы подвергается биотрансформации, т. е. в организме задерживается активное вещество, при накоплении которого и могут развиваться токсические эффекты.

У новорожденных и грудных детей прием сульфаниламидных препаратов может вызвать метгемоглобинемию, так как в их эритроцитах содержится еще легко окисляемый фетальный гемоглобин, а восстанавливающих ферментов,

в том числе метгемоглобинредуктазы, либо нет, либо их активность еще невелика. В результате у ребенка могут развиваться гипоксия, ацидоз. Поэтому детям первых месяцев жизни сульфаниламиды назначать не рекомендуют. Если все же возникает в них необходимость, то для профилактики названного осложнения им одновременно вводят восстанавливающие вещества (глюкозу, аскорбиновую кислоту).

Сульфаниламиды, связывающиеся с белками крови, препятствуют сорбированию ими других веществ; для детей особенно важно снижение сорбции билирубина. Этим они повышают опасность развития билирубиновой энцефалопатии. Поэтому новорожденным детям с гипербилирубинемией сульфаниламиды противопоказаны.

Сульфаниламиды могут привести к возникновению аллергических реакций — сыпи, дерматитов, особенно тяжелой реакции в виде синдрома Лайелла, лейкопений и пр. Ацетилируемые сульфаниламиды, назначенные без достаточного количества щелочной воды, провоцируют кристаллургию и даже закупорку канальцев почек.

Иногда сульфаниламиды вызывают периферические невриты, проявляющиеся мышечной слабостью (без потери чувствительности), снижением и даже исчезновением глубоких сухожильных рефлексов, болезненностью, гиперестезией, парестезией конечностей и пр. Эти явления могут сохраняться несколько недель после прекращения приема препаратов.

Сульфаниламиды, особенно бактрим, противопоказаны беременным женщинам, так как велика опасность нарушения внутриутробного развития плода. Они противопоказаны и кормящим женщинам, так как выводимые с молоком сульфаниламиды могут спровоцировать у грудных детей развитие метгемоглобинемии. Нельзя их назначать: детям с гипербилирубинемией, так как может возникнуть билирубиновая энцефалопатия (особенно у детей до 2 мес); детям с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах; детям, у которых возникала сыпь при предыдущем применении любого сульфаниламиды.

**Взаимодействие.** Сульфаниламиды нельзя одновременно назначать с гексаметилентетраминном (уротропином), так как увеличивается выпадение осадка в моче. Нельзя сочетать с антидиабетическими препаратами — производными сульфамочевины, с дифенином, антикоагулянтами типа неодикумарина, так как снижается их связывание с белками крови, возрастает свободная фракция в крови и эффективность препарата. В результате от обычных доз этих средств у больного могут быть тяжелая гипогликемия, нарушение функции ЦНС или геморрагии соответственно.

**Формы, дозы и режим применения.** Сульфаниламиды в основном выпускают в порошке и таблетках: стрептоцид и сульфазол — по 0,3 и 0,5 г; сульфацил, уросульфам, сульфацилпиридазин, сульфамониметоксин, сульфгин,

фталазол, фтазин, салазопиридазин, салазосульфацилпиридин — по 0,5 г; сульфадимезин и этазол — по 0,25 и 0,5 г; сульфадиметоксин и сульфалеи — по 0,2 и 0,5 г.

Есть и водорастворимые препараты, применяемые для внутривенных вливаний или местного. Норсульфазол-натрий выпускают в порошке, из которого готовят 5 или 10% растворы на изотоническом растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы. Вводят эти растворы внутривенно медленно (в течение 5 мин) или капельно, дополнительно разведя в 5% растворе глюкозы. Этазол-натрий выпускают в ампулах, содержащих 5 или 10 мл 10 или 20% раствора. Вводят внутривенно медленно. Сульфацил-натрий выпускают в ампулах, содержащих 5 мл 30% раствора. Вливают его внутривенно медленно, в течение 5 мин.

Внутривенные вливания производят в тех же суточных дозах, в каких назначают внутрь пероральные препараты. Пользуются ими в крайних случаях — при необходимости быстро создать высокую концентрацию в тканях или при невозможности назначить аналогичный препарат через рот. Как только ребенок сможет принимать лекарства внутрь, следует перейти на пероральные препараты.

Суточные дозы: стрептоцида, этазола, норсульфазола, сульфацила, сульфадимезина, уросульфана и сульфазина для детей до 1 года — 0,15 г/кг; детям старше года — 0,1...0,15 г/кг. Назначают их внутрь 4–6 раз в день, запивая стаканом воды с содой (1...2%) или боржомом.

Препараты длительного действия: сульфацилпиридазин, сульфамониметоксин, сульфадиметоксин — назначают в 1-й день лечения в дозе 0,025 г/кг, со 2-го дня — 0,0125 г/кг 1 раз в день. Фталазол и сульфгин назначают в суточной дозе детям до 3 лет 0,2 г/кг, детям старше 3 лет — по 0,5 г 3–6 раз в день. Курс лечения обычно 7 дней. Салазосульфацилпиридин детям 5...7 лет назначают в дозе 0,25...0,5 г; детям старше 7 лет — по 0,5 г 3–6 раз в день. Дают препарат после еды, запивая обильным количеством 1...2% раствора соды.

Салазопиридазин детям 3...5 лет назначают по 0,5 г в сутки, детям 5...7 лет по 0,75...1 г в сутки; детям 7...15 лет — по 1,2...1,5 г в сутки. Суточную дозу делят на 2–3 приема после еды, тоже запивая обильным количеством 1...2% раствора соды. При отсутствии эффекта в течение 2 нед препарат отменяют. При наличии эффекта препарат в указанной дозе продолжают назначать еще 5 дней, потом дозу снижают в 2 раза и в половинной дозе назначают еще 2 нед.

**Бактрим (бисептол)** — комбинированный препарат, содержащий сульфаниламид — сульфаметоксазол и триметоприм в соотношении 5:1. Триметоприм — ингибитор редуктазы, переводящей фолиевую кислоту в дигидрофолиевую кислоту. Этим он нарушает превращение ее в активную форму (тетрагидрофолиевую кислоту). Сульфаниламиды и три-

Относительные концентрации триметоприма и сульфаметоксазола в различных тканях и жидкостях человека

Ткань или жидкость	Отношение концентрации в ткани к уровню в сыворотке крови		Отношение их концентраций
	триметоприма	сульфаметоксазола	
Слюна	2	0,03	3:1
Ликвор	0,75	0,2	1:6
внутреннего уха			
Молоко	1,25	0,1	1:2
Мокрота	1,5	0,2	1:3
Паренхима легких	3,5	0,3	1:2
Кровь	0,6	0,8	1:30
плода	0,8	0,5	1:10
Амниотическая жидкость			
Внутриглазная жидкость	0,4	0,25	1:10
Ликвор	0,5	0,4	1:15
Желчь	1,0	0,4	1:8
Губчатая часть кости	0,67		
Плотная часть кости	0,1		
Синовиальная жидкость	1	1	1:20

метоприм — активные синергисты, хотя триметоприм и сам дает отчетливый противомикробный эффект.

Бактрим — препарат широкого спектра действия, влияет на грамположительные и грамотрицательные азобные микроорганизмы, включая различные кокки, бактерии, гемофильную палочку, а также на хламидии, пневмоцисты, актиномицеты, некоторые микобактерии, анаэробные микроорганизмы. По широте спектра его приравнивают к левомицетину. Все же к нему устойчивы туберкулезная палочка, бледная спирохета, синегнойная палочка, микоплазмы.

**Фармакокинетика.** Оба компонента бактрима хорошо всасываются из кишечника. Максимальная концентрация триметоприма в плазме крови возникает через 2 ч, а сульфаметоксазола — через 4 ч. Постоянная эффективная концентрация в плазме крови сохраняется в течение 6...12 ч. Оба связаны с белками плазмы — триметоприм на 45%, а сульфаметоксазол на 60%. В ткани они проникают в неодинаковой степени (табл. 29), что имеет значение для терапевтического действия.

Основной путь элиминации триметоприма — фильтрация в почках. 80...90% введенной дозы выводится почками в неизменном виде, создавая в моче высокие концентрации. Однако в моче у детей до 3 мес концентрация триметоприма невелика — максимум 23,5 мкг/мл через 4...8 ч; у детей 4...12 мес уже выше — максимум 57,7 мкг/мл через 2...4 ч, и у детей 13...60 мес она высокая — 98,6 мкг/мл через 2...4 ч. В этом возрасте высокая концентрация в моче сохраняется 12 ч. Биотрансформации подвергается лишь небольшой процент введенной дозы, но при этом могут образоваться высокореактивные вещества (типа эпоксидов), образующие прочные соединения с компонентами тканей и являющиеся причиной ряда токсических эффектов.

Сульфаметоксазол, содержащийся в бактриме, преимущественно элиминирует путем биотрансформации в печени, и в моче обнаруживаются только 20...40% неизмененного вещества. Ацетилированные метаболиты этого сульфаниламида при почечной недостаточности могут накапливаться в организме. Ацетилирование в младшем возрасте происходит в меньшей степени (27% в возрасте 4...12 мес), чем в более старшем (45% у детей 12...56 мес), поэтому в возрасте до 1 года с мочой неизмененного вещества выводится больше.

Триметоприм прекрасно проникает через плаценту и выводится с молоком матери.

**Показания к применению.** Бактрим широко применяют у детей с инфекционными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, вызванными микроорганизмами (шигеллы, сальмонеллы), у грудных детей — патогенными кишечными палочками, устойчивыми к другим антибиотикам (ампициллину, левомицетину). Длительность лечения зависит от вида возбудителя: при инфицировании шигеллами — 5...7 дней, при инфицировании сальмонеллами — 10...14 дней. Суточную дозу делят на 2 приема.

Бактрим назначают при заболеваниях дыхательных путей (острый отит, бронхит), вызванных пневмококком или гемофильной палочкой, устойчивым к другим антибиотикам (ампициллину). Длительность курса — 7...10 дней.

Отмечают, что и один триметоприм дает отчетливый терапевтический эффект у больных с тяжелыми бронхопневмониями, отитом, острым бронхитом, обострением хронического бронхита и пр. Имеет значение его высокое содержание в мокроте таких больных. При остром бронхите бактрим эффективен так же, как ампициллин, а для профилактики бактериальной пневмонии — так же, как доксициклин (особенно у больных с муковисцидозом). Важным показателем к назначению бактрима является пневмоцистная пневмония на фоне угнетенного иммунитета. Для таких больных он — препарат первого выбора. Им бактрим назначают в максимальной суточной дозе (в 2 раза выше обычной), деля ее на 4 приема в сутки. Минимальная длительность лечения в этом случае — 2 нед. Обычно больным его назначают до тех пор, пока сохраняется угнетение иммунитета. Оба компонента бактрима хорошо проникают в ликвор, поэтому его применяют для лечения менингита. Обычная длительность лечения — 7...10 дней.

Бактрим, содержащий триметоприм, способен угнетать использование фолиевой кислоты в организме ребенка и приводить к явлениям ее недостаточности: к нарушениям кроветворения, регенерации и трофики тканей, нарушению функций почек, печени. У детей, особенно младшего возраста (потребность которых в фолиевой кислоте особенно велика), названные осложнения встречаются гораздо чаще, чем у детей старшего возраста и у взрослых. Преимущественно у них отмечают иефтропенно (у 16...50 % леченных), тромбоцитопению (у 18 %). У ряда детей регистрируют нарушения выделительной функции почек (замедляется выведение креатинина), холестаза, нередко — токсический гепатит.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Бактрим выпускают в таблетках для детей по 100 мг сульфаметоксазола и 20 мг триметоприма и для взрослых по 400 и 80 мг соответственно. Его обычно назначают так, чтобы суточная доза триметоприма была 8...10 мг/кг. Делят эту дозу на 2 приема.

## НИТРОФУРАНЫ

Фурацилин, фурадонин, фуразолин, фуразолидон, фурагин — синтетические препараты, подавляющие как грам-отрицательные, так и грамположительные микроорганизмы, либо угнетающие деление, либо уничтожающие их. Качество эффекта зависит от концентрации нитрофуранов в среде. Под влиянием нитрофуранов происходит угнетение дыхательной цепи (блок НАДН), цикла трикарбоновых кислот (Кребса) и ряда других биохимических процессов в микробной клетке, что приводит к разрушению микробной стенки или цитоплазматической мембраны.

Нитрофураны снижают продукцию токсинов микроорганизмами, поэтому улучшение в состоянии больного может произойти быстро, еще до выраженного угнетения микрофлоры. Нитрофураны, в отличие от многих противомикробных средств, не только не угнетают иммунные свойства организма, но даже активизируют их, повышая, например, фагоцитирование микроорганизмов лейкоцитами, титр комплемента.

**Фармакокинетика.** Большинство нитрофуранов назначают через рот, только фурацилин применяют местно. После приема через рот всасывается обычно половина принятой дозы, но у грудных детей — меньше (25 %). Одновременный прием витамина B<sub>6</sub> или повышенное количество натрия хлорида существенно увеличивает всасывание нитрофуранов, так как возрастает их свободная фракция в желудочно-кишечном тракте. Из прямой кишки нитрофураны всасываются плохо: у грудных детей всего 0,5 % введенной дозы.

Распределяются в организме нитрофураны неравномерно. Очень важно их высокое содержание в лимфе, так как это препятствует распространению инфекции по лимфатическим путям. В желчи фурадонин обнаружен в кон-

центрации в 200 раз большей, чем в сыворотке крови. В ликворе его мало — всего 10 %; в слюне — 30 % от сывороточного уровня. Фурадонин проникает и через плаценту, но концентрация его в плазме крови плода значительно меньше, чем в плазме крови матери.

Элиминация нитрофуранов преимущественно осуществляется почками, в основном (85 %) канальцевой секрецией. Биотрансформация они подвергаются мало (меньше 10 %) в печени и почках, но при нарушениях выделительной функции почек биотрансформации подвергается большая доля введенной дозы. Поэтому при снижении клиренса креатинина даже до 15...20 мл/мин уровень фурадонина в плазме крови не превышает уровня, наблюдаемого у людей с нормальной функцией почек. Однако в моче у таких больных концентрация фурадонина существенно снижается и не достигает терапевтической величины.

Нитрофураны — слабые кислоты, и в щелочной моче они диссоциируют. Это препятствует их реабсорбции, ускоряет экскрецию с мочой, накоплению в тканях. Напротив, подкисление мочи способствует превращению нитрофуранов в целые, хорошо растворимые в липоидах молекулы. В результате облегчается их реабсорбция, происходит накопление в организме и повышается риск возникновения токсических эффектов. Поэтому кислоты, в том числе аскорбиновая, и другие вещества, подкисляющие мочу (например, кальция хлорид), одновременно с нитрофуранами назначать не следует. Одновременный прием прирдоксина увеличивает выведение нитрофуранов с мочой (результат лучшего всасывания).

*t<sub>1/2</sub>* нитрофуранов небольшой, например у фурадонина — всего 20 мин; при недостаточности выделительной функции почек — 70 мин, а у новорожденных — 270 мин; у фурагина *t<sub>1/2</sub>* больше.

**Показания к применению.** Применяют нитрофураны по разным показаниям, в зависимости от особенностей их фармакокинетики. Фурацилин применяют местно, при различных гнойных поражениях кожи, слизистых оболочек, например при инфицировании полости рта.

Фурадонин в основном используют при инфицировании мочевыводящих путей, но назначают также и при инфицировании желчевыводящих путей, энтеритах (вызванных патогенной кишечной палочкой). Фурагин применяют при заболеваниях мочевыводящих путей, а фуразолидон — при инфицировании желудочно-кишечного тракта, лямблиозе.

**Нежелательные эффекты.** При приеме до еды нитрофураны могут снизить аппетит, вызвать тошноту, рвоту, поэтому их надо назначать после еды. Нитрофураны — малотоксичные вещества, но при длительном применении, особенно у детей с нарушенной выделительной функцией почек, могут произойти кумуляция препаратов (особенно фурадонина) и развитие нейротоксикоза. Преимущественно возникает головная боль, головокружение, но могут развиваться полинейропатии, характеризующиеся появлением парестезий, парезов,

мышечной атрофии. У детей иногда отмечают необратимые поражения зрительного нерва.

При приеме нитрофуранов могут быть аллергические кожные реакции: холестатический гепатит, эозинофилия, аллергические инфильтраты легких, экссудация в плевральную полость. Изредка отмечают фиброз легких (обратимый). В крови могут быть лейкопения, гемоглобинемия и гиперхромная анемия. У новорожденных может развиваться меттемоглобинемия (результат наличия у них легкоокисляемого фетального гемоглобина и недостаточности восстанавливающих ферментов в эритроцитах).

**Взаимодействие.** Нитрофураны можно сочетать с антибиотиками (с одним!), но нельзя сочетать с сульфаниламидными препаратами, особенно с налитидиковой кислотой, так как между ними обычно обнаруживают антагонизм. Фуразолидон ингибирует МАО, поэтому его нельзя назначать одновременно с веществами, инактивируемыми этим ферментом (норадреналином, адреналином, изадринем, мезатином, дофамином), так как их замедленное инактивирование может привести к чрезмерному влиянию на сердечно-сосудистую систему (резкий подъем артериального давления, учащение сокращений сердца и пр.). По этой же причине его нельзя сочетать с ингибиторами МАО (ипразидом, ипаламидом), испримирами адреномиметиками (эфедринем, фенамином), анорексигенными веществами (фепраином), с трициклическими антидепрессантами, ингибирующими венозную артериальную захват катехоламинов (имини и пр.). Во время лечения фуразолидоном нельзя есть сыр, так как содержащийся в нем неспрямой адреномиметик — тирамин, — обычно инактивируемый МАО кишечника или печени, беспрепятственно всосется и повысит артериальное давление.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Фуразолидон, фуразолин, фурадонин и фурагин выпускают в таблетках по 0,05 г; фуразолидин, кроме того, в таблетках для детей по 0,03 г.

Суточные дозы этих препаратов — 4...5 мг/кг. Их дают на 2—3 приема внутрь после еды. При длительном приеме суточную дозу снижают в 2—3 раза.

## ОКСИХИНОЛИНЫ

Оксихинолины подавляют грамотрицательные бактерии, нарушая активность ферментных систем, активируемых ионами железа, так как образуют с ними неактивные комплексы.

**Энтеросептол** и **нитестопан** применяют при лечении нетяжелых форм кишечных заболеваний, вызванных грамотрицательными бактериями, а также при амёбной дизентерии. Из кишечника они мало всасываются (нитестопан меньше, чем энтеросептол), и их резорбтивные эффекты либо очень небольшие, либо вовсе отсутствуют. Однако при повреждении слизистой оболочки (амёбии) или при недостаточности ее барьерной функции, напри-

мер у новорожденных, особенно у недоношенных, детей может произойти всасывание оксихинолинов, и тогда разовьются невриты, в том числе неврит зрительного нерва.

**Мексаформ** — сложный препарат, содержащий, помимо оксихинолина, феинантролина хинон (обладающий амёбицидным действием), и спазмолитик — оксифенона бромид (обладающий м-холинолитическим действием). Применяют мексаформ при инфекционных поносах, амёбной дизентерии, интенсивном гнилостном брожении в кишечнике, сопровождаемом болезненными спазмами. Препарат противопоказан при глаукоме, так как содержащийся в нем оксифенона способен повысить внутриглазное давление.

**Мексаза** — сложный препарат, содержащий энтеросептол, феинантролина хинина, а также ферментные препараты: бромелани во внешнем слое препарата и пайкреатин в среднем слое; в последнем находится также дегидрохоловая кислота. Бромелани способствует перевариванию белка; пайкреатин — перевариванию белков, жиров и углеводов. Дегидрохоловая кислота — желчегонное средство, стимулирующее к тому же секреторную функцию поджелудочной железы.

**Нитроколин (5-НОК)** отличается от других оксихинолинов быстрым всасыванием из кишечника и очень быстрым выведением почками. Поэтому в моче он создает высокие концентрации, а в тканях содержится в минимальных количествах. Принимают его при инфицировании мочевыводящих путей. При почечной недостаточности может накапливаться. Назначают оксихинолины после еды, чтобы уменьшить их раздражающее влияние на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Энтеросептол выпускают в таблетках по 0,25 г; нитроколин в таблетках по 0,05 г; нитестопан, мексаформ — в официальных таблетках, а мексазу — в официальном драже.

Энтеросептол назначают по  $\frac{1}{2}$  таблетки 3 раза в день, нитестопан до 2 лет — в суточной дозе  $\frac{1}{4}$  таблетки на 1 кг массы тела, разделенной на 3—4 приема; после 2 лет — по 1—2 таблетки 2—4 раза в день. Мексаформ — школьникам по 1 таблетке 2—3 раза в день. Мексазу — детям школьного возраста по 1 драже 2—3 раза в день. Нитроколин в суточной дозе до 5 лет — 0,2 г, после 5 лет — 0,3...0,4 г. Делят на 4 приема.

Курс лечения оксихинолинами обычно 10...12 дней, максимально допустимо назначать 3...4 нед.

**Налидиксовая (невиграмон, неграм) кислота.** Налидиксовая кислота подавляет грамотрицательные бактерии (кишечную палочку, протей, возбудителя дизентерии, брюшного тифа и пр.). Она вызывает бактериостатический или бактерицидный эффект (в зависимости от концентрации), связывая ионы железа, необходимые для активности ферментов микробной клетки. Из желудочно-кишечного тракта она хорошо всасывается, проникает во все

ткани, но не в ликвор, и быстро выводится почками в неизмененном виде. Поэтому в плазме крови и тканях высоких ее концентраций не бывает. Применяют налидиксовую кислоту преимущественно при инфицировании мочевыводящих путей, реже — при заболеваниях кишечника и желчевыводящих путей.

При приеме налидиксовой кислоты возможно возникновение тошноты, иногда — рвоты; иногда отмечают церебральные нарушения в виде головной боли, головокружения. Могут быть аллергические реакции в виде кожных сыпей, уртикарии, фотоаллергических реакций. Обычно осложнения не тяжелые, но у отдельных детей может быть гепатотоксический эффект.

Налидиксовую кислоту нельзя сочетать с нитрофуранами, так как они антагонисты.

Назначают ее обычно детям после 2 лет, в более раннем возрасте — только при особой необходимости (неэффективность других препаратов).

Выпускают в капсулах и таблетках по 0,5 г.

Суточная доза для детей — 50...60 мг/кг. Делят ее на 3—4 приема через рот.

**Оксалиниевая кислота (грамурин).** Влияет на грамотрицательные бактерии. После всасывания из желудочно-кишечного тракта быстро выводится почками в неизмененном виде. При почечной недостаточности может кумулироваться. Оксалиниевую кислоту назначают при инфицировании мочевыводящих путей (циститах, пиелитах, пиелонефритах). При ее применении у детей могут быть тошнота, рвота, головная боль, повышенная возбудимость ЦНС, нарушения сна, слабость, тахикардия. Она противопоказана больным эпилепсией, беременным, кормящим женщинам, детям до 2 лет.

Ее нельзя назначать одновременно с противосудорожными средствами, антикоагулянтами, пероральными антидиабетическими препаратами, так как она нарушает их инактивацию в печени.

Выпускают в таблетках по 0,25 г. Суточная доза — 20...30 мг/кг. Делят ее на 2 приема. Курс лечения — 2...4 нед.

**Нитроимидазолы — метронидазол и тинидазол** — давно используют с отчетливым терапевтическим успехом при лечении заболеваний, вызванных простейшими (трихомонадами, лямблиями, кишечными амебами), а также для лечения кожного лейшманиоза и некоторых других заболеваний.

Все большее значение приобретает способность нитроимидазолов подавлять анаэробные микроорганизмы. 90% различных их видов чувствительны к этим препаратам. В присутствии *Bac. fragilis* они влияют на анаэробные микроорганизмы. Обнаружено, что 90% штаммов *Bac. fragilis* чувствительны к обоим препаратам; значительное большинство штаммов фузобактерий, пептострептококков, различных клостридий (в том числе *Cl. difficile*, ответственная за развитие некротизирующего зитероколита и псевдомембранозного колита у де-

тей), отчетливо подавляются нитроимидазолами. *Cl. perfringens* и лептоспирозы более чувствительны к метронидазолу, чем к тинидазолу.

**Фармакодинамика.** Оба препарата легко проникают внутрь анаэробного микроорганισμού, где подвергаются восстановлению (под влиянием нитроредуктазы) с образованием вещества, разрушающего бактериальную ДНК. *Bac. fragilis* превращает их в метаболиты, угнетающие ряд анаэробных микроорганизмов (например, кишечную палочку), которые *in vitro* нечувствительны к нитроимидазолам. В связи с этим и метронидазол, и тинидазол оказались эффективными средствами для лечения детей со смешанной (аэробная и анаэробная) инфекцией разнотипной локализации.

**Фармакокинетика.** После приема внутрь всасывается 88...95% метронидазола и 90% тинидазола; максимальная их концентрация в плазме крови возникает через 2 ч. После этого уровень названных веществ в плазме крови аналогичен тому, что возникает после внутривенного введения той же дозы. Из прямой кишки всасывается только 60...70% введенной дозы. Поэтому при ректальном введении дозу надо увеличивать по крайней мере на 30%, и все же максимальный уровень в крови возникает лишь через 4 ч; он значительно меньше, чем после приема внутрь или введения в вену. Совпадение уровней после ректального введения с уровнем от приема внутрь происходит лишь через 8 ч. 10% циркулирующих в крови метронидазола и тинидазола связано с белками плазмы, остальное количество находится в свободном состоянии и легко проникает в различные ткани и жидкости организма. Содержание метронидазола и тинидазола (в процентах от уровня в сыворотке крови) составляет:

Ткань	Метронидазол	Тинидазол
Желудок	—	90
Двенадцатиперстная кишка	—	95
Тонкая кишка	85	110
Аппендикс	55	70
Толстая кишка	70	55
Перитонеальная жидкость	55	65
Брыжейка	20	10
Мышцы живота	110	85
Матка	95	—
Подкожная ткань	10	15
Кости	80	—
Стежка желчного пузыря	—	65
Желчь в пузыре	135	125
Желчь в протоке	55	45
Молоко	90	180
Ликвор	120	90
Слизистая внутреннего уха	180	—

Метронидазол и тинидазол подвергаются биотрансформации в организме. Основными их метаболитами являются гидроксилированные вещества, которые в такой же мере подавляют анаэробные микроорганизмы и могут

потенцировать активность исходных веществ. Эти метаболиты тоже проникают в различные ткани, хотя и в меньшей степени. Нитроимидазолы и их метаболиты выводятся из организма почками.

У взрослых  $t_{1/2}$  метронидазола — 6,2...10 ч, тинидазола — 9,2...13,9 ч, гидроксилрованного метаболита метронидазола — 9,5...19,2 ч. Этот метаболит при почечной недостаточности накапливается в организме. У новорожденных  $t_{1/2}$  метронидазола — 23...24 ч, а у недоношенных — до 100 ч (при гестационном возрасте 35 нед).

**Показания к применению.** Основными показаниями являются анаэробные инфекции различной локализации: абсцессы мозга, легких, эндокардиты и пр., а также смешанные инфекции, преимущественно в желудочно-кишечном тракте. У новорожденных метронидазол очень важен как препарат, подавляющий *C. difficile*, вызывающий некротизирующий и псевдомембранозный колит, а также при заболеваниях, вызванных другими клостридиями.

**Нежелательные эффекты.** При непродолжительном назначении (7...10 дней) метронидазола и тинидазола осложнения отмечают редко; преимущественно могут быть нарушения функции желудочно-кишечного тракта: подавление аппетита, тошнота, иногда рвота, понос. Но при длительном применении (больше 1 мес) могут развиваться тяжелые нарушения функции головного мозга и периферических нервов (атаксия, дизартрия, иногда даже судороги), чувство жжения, онемения конечностей, явления парестезий. Эти симптомы возникают из-за связывания метронидазола с РНК нейронов, следствием чего являются дегенеративные изменения в нервных стволах. При длительном же применении отмечают угнетение лейкопоэза, нарушение нормальной микрофлоры в кишечнике с развитием кандидоза. Поэтому при необходимости длительного назначения препарата следует контролировать функцию ЦНС, периферических нервов, картину крови, назначать нистатин (или леворин).

При применении метронидазола отмечают ложное снижение уровня глутаминошавелевоуксусной трансминазы. Для достижения лучшего эффекта при лечении смешанной инфекции метронидазол можно сочетать с антибиотиками или с сульфаниламидными препаратами. Оба препарата противопоказаны беременным и кормящим женщинам; необходима осторожность при их назначении детям с недостаточностью выделительной функции почек.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Метронидазол выпускают в порошке и таблетках по 0,25 г, тинидазол — в таблетках по 0,5 г. Суточная доза метронидазола для детей до 13 лет (внутрь и внутривенно) — 15...20 мг/кг, разделенная на 3 раза. Внутрь принимают во время или после еды. Внутривенно однократную дозу — 7,5 мг/кг — разводят в 100 мл раствора и вливают со скоростью не больше 5 мл в 1 мин. Инфузии повторяют 3 раза в день, но новорожденным, особенно недоношенным детям, их производят реже —

2 и даже 1 раз. Детям после 12 лет, как и взрослым, назначают по 0,5 г в 100 мл раствора.

Суточная доза тинидазола для детей — 50...60 мг/кг, ее также делают на 3 приема.

## ПРОТИВОГЛИСТНЫЕ СРЕДСТВА

Различают противоглистные препараты, применяемые для ликвидации кишечных нематодозов, цестодозов и висцеральных трематодозов.

**Препараты, применяемые для борьбы с нематодозами** (аскаридозом, энтеробиозом, некаторозом, трихоцефалезом и анкилостомидозом). В педиатрии наиболее часто используют левамизол (декарис) мебендазол (вермокс), пирантел памоат (комбантрин). Такой отбор препаратов для педиатрической практики связан с их высокой эффективностью (табл. 30), малой токсичностью и удобством применения.

Левамизол нарушает энергообразование в тканях глистов и вызывает паралич их мускулатуры. Назначают его всего раз в день, предпочтительно перед сном. Прием левамизола не требует ни соблюдения диеты, ни последующего назначения слабительного. Более чем у 90 % больных с аскаридозом левамизол вызывает гибель и отхождение глистов. Однократный прием препарата безопасен. Противопоказаний к его применению нет. Выпускают в таблетках по 0,05 и 0,15 г. Доза для ребенка — 2,5 мг/кг.

Мебендазол (вермокс) нарушает образование АТФ в тканях глистов. Из желудочно-кишечного тракта он не всасывается и не вызывает резорбтивных эффектов. При трихоцефалезе и стронгилоидозе его назначают в двойной дозе. Принимают внутрь 1 раз в день, лучше натощак, 3 дня подряд. При этом слабительное назначать не надо. Осложнений от его приема обычно нет, противопоказаний тоже, хотя рекомендуют воздержаться от использования препарата у беременных. Выпускают мебендазол в таблетках по 0,1 г. Однократная доза — 50...100 мг.

Пирантел (комбантрин) — нарушает жизнеспособность круглых глистов. При анкилостомидозе и некаторозе его назначают 2...3 дня. Принимают пирантел внутрь после завтрака либо в виде сиропа, либо в виде таблеток (последние обязательно надо измельчить). Слабительное назначать не надо. При трихоцефалезе пирантел малоэффективен, а при стронгилоидозе совсем не эффективен. Обычно дети хорошо переносят пирантел, но у некоторых все же возникает головная боль, тошнота, рвота, боли в животе, понос. Выпускают его в виде памоата в таблетках по 0,25 г или в виде суспензии, в 1 мл которой содержится 50 мг препарата. Однократная доза препарата — 10 мг/кг.

У остальных противонематодозных средств либо уже спектр действия, либо ниже эффективность, либо больше опасность возникновения нежелательных, в том числе и токсиче-

Эффективность (количество вылеченных больных, %) противонематодозных препаратов)

Препарат	Энтеробиоз	Аскаридоз	Некатороз	Анкилосто- мидоз	Трихоце- фалез	Стронги- лоидоз
Левамизол	—	> 90	50...90	20...90	—	—
Пиперазин	60...90	90...95	—	—	0...60	—
Нафтамон	—	20...60	20...60	20...90	0...20	—
Мебедазол	> 90	> 90	60...90 и более	60...90 и более	60...90	0...60
Пирантел	60...90 и более	> 90	60...90	60...90	0...20	—
Пирвиния памоат	60...95	—	—	—	—	20...60

ских, эффектов, поэтому их стали реже применять у детей.

Пиперазин адипинат — высокоэффективен при энтеробиозе и аскаридозе, но практически не эффективен при других нематодозах. Пиперазин оказывает парализующее влияние на мускулатуру глистов. Назначают его внутрь 2 раза в день, за час или через час после еды. При лечении аскаридоза курс — 2 дня подряд, при лечении энтеробиоза — 5 дней подряд, повторяя при необходимости курс 1—2 раза с перерывами в 7 дней. Препарат нетоксичен, но у некоторых вызывает тошноту, рвоту, жидкий стул, иногда сонливость, мышечную слабость. Пиперазин противопоказан детям с хроническими заболеваниями печени и почек, а также с эпилепсией.

Выпускают его в таблетках по 0,2 и 0,5 г или в виде 5% раствора, содержащего в чайной ложке 0,25 г, в десертной — 0,5 г, в столовой — 0,75 г препарата. Однократная доза препарата: у детей 1 года — 0,2 г; у детей старше 2 лет — 0,1 г на год жизни, но не больше 1 г.

Нафтамон и его производное — дифезил — вызывают контрактуру мышц глистов, и последние не могут удержаться на поверхности кишечника. Оба обладают послабляющим действием. Нет и особых ограничений в диете, хотя рекомендуют воздержаться от молочных продуктов, а также от соленого и острого.

Выпускают два препарата нафтамона. Таблетки нафтамона К по 0,5 г, покрытые оболочкой, растворимой в кишечнике (Tab. Naphthamoni K obductae). Эти таблетки растворяются в двенадцатиперстной или в тонкой кишке и влияют на весь кишечник. Их применяют при аскаридозе, некаторозе и анкилостомидозе. Таблетки нафтамона по 0,5 г, растворимые в кишечнике (Tab. Naphthamoni K enterosol ubilis), распадаются в нижнем его отделе, т. е. в месте обитания власоглава, поэтому их применяют для лечения трихоцефалеза.

Принимают нафтамон (оба типа таблеток) 1 раз в день, натощак, за 2 ч до завтрака, запивая водой. Курс лечения — 3...5 дней. Детям 3...5 лет его назначают по 2...2,5 г; 6...8 лет — 3 г, 9...10 лет — 4 г; старше 10 лет — 5 г.

Дифезил применяют при лечении только

трихоцефалеза. Его порошок размешивают в воде или в сахарном сиропе и принимают натощак либо 1 раз в день, либо в 3 приема. Выпускают дифезил в виде порошка. Доза дифезила для детей 2...5 лет — 2...3 г; 6...10 лет — 3,5—4 г; 11...15 лет — 4,5...5 г.

Оба препарата (нафтамон и дифезил) могут вызвать нарушения функции желудочно-кишечного тракта: тошноту, рвоту, жидкий стул. Иногда у больных появляются головная боль, слабость. Оба препарата противопоказаны детям с нарушением функции печени.

Дитиазинин (тельмид, дельвес) нарушает тканевое дыхание глистов. Из желудочно-кишечного тракта обычно он не всасывается, но при повреждении слизистых оболочек (в том числе и гландами) может всасываться; выводится тогда точками, он окрашивает мочу в голубой цвет. Появление голубой мочи — показание к немедленной отмене препарата.

Применяют дитиазинин при стронгилоидозе и трихоцефалезе. Назначают его после еды 2 раза в день в течение 5...10 дней. При его приеме у ребенка может снизиться аппетит, возникнуть тошнота, рвота, понос. Дитиазинин противопоказан при эрозиях слизистых оболочек желудка и кишечника, при нарушении функции печени и почек. Выпускают его в порошке. Однократная доза дитиазинина для детей — 2,5...5 мг/кг.

Пирвиния памоат (ваикки) нарушает тканевое дыхание глистов, не всасывается из желудочно-кишечного тракта и выделяется с фекалиями, окрашивая их в красный цвет. Применяют только при энтеробиозе. Назначают его внутрь 1 раз после завтрака. При необходимости прием повторяют 2—3 раза с промежутками в 2...3 нед. При приеме возможно возникновение головной боли, головокружения, диспепсии, рвоты. Он противопоказан при кишечных заболеваниях, а также при патологии печени. Выпускают в драже по 0,05 г или в виде суспензии (100 мл), содержащей в 1 мл 0,01 г. Однократная доза для детей — 5 мг/кг.

Препараты, применяемые при кишечных цестодозах (дифиллоботриоз, гименолепидоз, тениоз, тениаринхоз). Основным препаратом до сих пор остается экстракт мужского папоротника. Содержащиеся в нем актив-

ные вещества — папоротниковая и флаваспидиновая кислоты, аспидиол и пр. — расслабляют прсосок головки ленточного глиста, и он отпадает от стенки кишечника. Расслабление это временное, поэтому, пока оно не исчезло, необходимо изгнать глиста из кишечника, назначив слабительное. Для более эффективного воздействия на глисты необходимо способствовать контакту с ними экстракта. Для этой цели кишечник должен быть максимально освобожден от пищевых масс. Поэтому за 2 дня до приема экстракта больной должен употреблять легкоусвояемую пищу (овощные супы, каша, кисели, отварную рыбу, молочные продукты, белые сухари, чай), исключит мясо, жиры, масло. Поскольку активные вещества, содержащиеся в экстракте, после всасывания способны вызвать нежелательные, нередко опасные для жизни ребенка эффекты, необходимо воспрепятствовать их всасыванию. Для этого необходимо избегать жирной, мясной пищи и назначить после приема препарата солевое слабительное. Оно и изгонит глиста из кишечника, и помешает всасыванию активных веществ из экстракта.

Применять экстракт мужского папоротника можно только в условиях стационара, чтобы добиться и лучшего результата лечения, и не допустить возникновения токсических эффектов. Выпускают в капсулах по 0,5 г и в склянках.

При дифиллоботриозе, тениозе и тениаринхозе за 1...2 дня до лечения больной должен получать указанную выше диету. Накануне лечения вечером — сладкий чай с сухарем и слабительное. Детям до 5 лет — пурген, после 5 лет — солевое слабительное (натрия или магния сульфаты). Касторовое масло давать нельзя!

Утром ставят клизму и натошак дают экстракт в дозе 0,5 г на год жизни, но не более 4 г. Подростки, как и взрослые, принимают свою дозу в течение полчаса, по 1 капсуле каждые 3...5 мин, запивая водой. Детям младшего возраста экстракт смешивают с медом, вареньем или сахарным сиропом. Необходимую для ребенка дозу делят на 2 порции, которые затем дают с промежутками в 10...20 мин, запивая водой. Через 0,5...1 ч после приема последней порции препарата дают солевое слабительное. Если через 3 ч после слабительного не будет стула, необходимо поставить клизму. При отсутствии головки глиста в фекалиях клизму можно поставить еще раз.

При изгнании карликового цепня (гименолепидоз) экстракт назначают в меньшей дозе — 0,15 г на год жизни (но не более 1 г); лечение состоит из 3 приемов с промежутками в 7 дней. Все условия подготовки, приема препарата и последующей тактики такие же, как сказано выше.

При приеме экстракта папоротника могут возникнуть тяжелые осложнения: нарушение функций сердечно-сосудистой системы с падением артериального давления и ослабление деятельности сердца. Для повышения артери-

ального давления назначают кофеин, норэпинефрин или эфедрин. Может нарушиться дыхание; для его восстановления прежде всего надо дать понюхать нашатырный спирт, в более тяжелых случаях вводят кофеин, назначают кислородотерапию.

Фенасал (никлозамид, йомезан) как и экстракт мужского папоротника, действует на все четыре вида ленточных глистов. Но при тениозе (свином цепне) он противопоказан детям или требует крайне осторожного применения. Он обладает теницидным, но не овицидным действием, т. е. он не уничтожает яйца, освобождающиеся из перевариваемых в кишечнике погибших членков глиста. Яйца глистов превращаются в онкосферы и могут попасть в желудок либо из-за антиперистальтики (например, во время рвоты), либо с пищей, взятой грязными руками. В желудке онкосферы, освобождаясь от оболочки, внедряются в его стенку и с током крови могут попасть в мозг, глаза. Развивается опаснейший для жизни цистоцеркоз.

Нарушение элементарных правил санитарии и гигиены наиболее часты у детей, поэтому им особенно этот препарат противопоказан (при тениозе). При остальных цестодозах он вызывает хороший терапевтический эффект.

При наличии у больного бычьего цепня, карликового цепня или широкого лентеца фенасал назначают всего 1 раз, либо утром натошак, либо вечером — через 3...4 ч после легкого ужина. Выпускают его в порошке. Назначают детям до 3 лет — 0,5 г; 3...6 лет — 1 г; 6...9 лет — 1,5 г и старше 9 лет — 2 г. Перед приемом препарата (на ночь) ребенку дают 1 г соды. При наличии у больного карликового цепня проводят длительное лечение, состоящее из трех 7-дневных циклов, с перерывом в 7 дней. В 1-й день цикла (но не в последующие дни!) через 3...4 ч после фенасала назначают слабительное (до 3 лет — настоей сенны, после 3 лет — магнезия или натрия сульфат). Иногда для усиления эффекта при карликовом цепне ребенку назначают в 1-й день лечения экстракт мужского папоротника (через 30 мин после фенасала) в дозе, составляющей обычно половину от обычной его дозы, и через 1,5...3 ч — слабительное. В ряде случаев для усиления эффекта фенасала через 30 мин после его приема назначают аминокрихин.

Фенасал дети обычно хорошо переносят, но при сочетании с аминокрихином у них иногда возникает рвота.

Аминокрихин в основном применяют при лечении гименолепидоза, резистентного к другим препаратам, или при непереносимости мужского папоротника. Назначают его натошак, 1 раз в день (или 2 раза с перерывом в 30 мин). Курс лечения состоит из 3—4 циклов, каждый длительностью в 3 дня, с промежутками в 3...6 дней. Накануне лечения, а также через 0,5...1 ч после приема аминокрихина назначают слабительное. При применении препарата у детей иногда отмечают тошноту, рвоту, понос, повышение температуры тела. Пре-

Сравнительная характеристика антицестодозных средств

Цестодоз	Глист	Мужской папоротник	Фенасал	Аминоакрихин	Семена тыквы
Дифиллоботриоз	Широкий лентец	++	++	++	+
Тенинарихоз	Бычий цепень	++	++	+	+
Тениоз	Свиной цепень	++	++	-	+
Гименолепидоз	Карликовый цепень	++	++	+	+

парат противопоказан при язвенной болезни желудка, гастрите. Выпускают в порошке или в таблетках по 0,1 г. Суточные дозы для детей до 6 лет — 0,15 г; 8 лет — 0,2 г; 13...15 лет — 0,3 г.

Семена тыквы используют для изгнания всех четырех видов ленточных глистов. Применяют его либо в виде очищенного семени, либо в виде отвара. Приготовление очищенного семени: очищают его от твердой оболочки, растирают в ступке, частями. Промывают ступку половиной стакана воды. Полученную массу смешивают в тарелке с 60...100 г варенья, меда. Эту смесь находящемуся в постели больному дают небольшими порциями в течение часа. Через 3...4 ч — слабительное; через 30 мин — клизму, независимо от того, был стул или нет. Есть можно после дефекации.

Для приготовления отвара семена тыквы измельчают в мясорубке или ступке без предварительной очистки от твердой оболочки. Полученную массу заливают двойным количеством воды и нагревают в течение 2 ч, без кипения (1). С профильтрованного отвара снимают масляную пленку. Отвар пьют небольшими порциями в течение 20...30 мин; через 2 ч — слабительное, потом клизму.

Сочетанное применение семени тыквы с экстрактом мужского папоротника (через час) и последующим назначением слабительного (через час) дает лучшие результаты. Выпускают в пачках по 130 г. Доза очищенного (через час) дает лучшие результаты. Выпускают в пачках по 100 г; в 8...10 лет — 150 г; в 10...15 лет — 200...250 г. Отвар: детям до 5 лет из 100...150 г; в 5...7 лет — из 200 г; до 10 лет — из 300 г неочищенного семени. Препарат хорошо переносится, никаких осложнений не вызывает. Противопоказаний к его применению нет.

В табл. 31 сопоставлена эффективность антицестодозных средств.

**Препараты, применяемые при трематодозах.** Эта форма глистной инвазии в СССР встречается, сравнительно с другими глистными инвазиями, значительно реже. Преимущественно отмечают описторхоз, клонорхоз, фасциолез. Для борьбы с этими трематодозами в основном применяют хлоксид. Выпускают его в порошке. Курс лечения состоит из цикла в 5 дней; ежедневно ребенок должен получать препарат 3 раза. Принимают его через час после еды в  $\frac{1}{2}$  стакана молока.

Однократная доза препарата для детей — 0,02 г/кг.

При приеме препарата возможно нарушение функции печени: увеличение ее размеров, протенурия, боли в печени. Кроме того, он может вызвать боли в области сердца, изменение сердечного ритма, эозинофилию, аллергические сыпи. Препарат противопоказан при заболеваниях печени (не связанных с гельминтозами), поражениях миокарда.

### ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

Педиатры общего профиля применяют три основные группы противовирусных средств: а) противовирусные препараты (ремантадин, мидантан, оксолин); б) противовирусные препараты (идоксуридин, видабон, ацикловир, ридоксол, бонафтон) и в) препарат широкого спектра действия (интерферон).

**Противовирусные препараты.** Ремантадин и мидантан — производные адамантана, оксолин — производное тетрагидроафталина.

Все эти препараты защищают клетки человека от проникновения в них вируса гриппа, преимущественно типа А<sub>2</sub>, так как блокируют места связывания вируса с поверхностью клеточной мембраны. На проникшие внутрь клетки вирусы эти препараты не влияют, поэтому их применяют для профилактики гриппа у детей, находящихся в контакте с больными или в период эпидемии. Назначают их и заболевшим в первые 2 дня болезни для ограничения распространения вируса в организме и тяжести болезни.

Применение ремантадина и мидантана существенно снижает процент заболевших детей. В случае же возникновения гриппа тяжесть его (интенсивность лихорадки и других проявлений токсикоза) значительно меньше; снижается и количество, и тяжесть осложнений.

Для достижения лучшего терапевтического эффекта указанные препараты, снижающие иммунные реакции, в частности титр антител, надо назначать вместе с иммуностимуляторами (метилурацил).

Ремантадин и мидантан назначают внутрь. Из желудочно-кишечного тракта они неплохо всасываются, проникают во все ткани, в том числе и в ЦНС. Элиминация препаратов происходит путем почечной экскреции и биотрансформации в печени. Поэтому у больных с нарушением их функции повторные приемы

препаратов могут привести к кумуляции и сопровождаться возникновением нежелательных эффектов.

**Нежелательные эффекты** ремантадина или мидантана возникают при длительном применении, назначении высоких доз или при их кумуляции в организме. Оба препарата потенцируют эффекты эндогенного дофамина, преимущественно в ЦНС (что используют при лечении паркинсонизма), вызывая у больного разdraжительность, бессонницу.

Они противопоказаны беременным, детям до 7 лет, детям с эпилепсией.

Ремантадин выпускают в таблетках по 0,05 г, а мидантан — в таблетках по 0,1 г.

Детям старше 7 лет мидантан назначают в суточной дозе 0,01 г на 1 год жизни (в 2 приема), а ремантадин — в суточной дозе 0,015 г на 1 год жизни (в 3 приема).

Оксолин назначают в виде 0,25 или 0,5% мази для смазывания слизистой оболочки носа 2 раза в день. Смазывание может сопровождаться небольшим раздражением слизистой оболочки носа (чиханьем, отделением слизи).

**Противогерпетические препараты.** Идоксуридин (керсид) — нарушает синтез нуклеиновых кислот вируса. Применять его можно местно: для закапывания в конъюнктивальный мешок глаза при герпетическом кератите или конъюнктивите; для нанесения на кожу при герпетическом поражении тройничного нерва.

Очень важна возможность его внутривенного введения при лечении детей с диссеминированной герпетической инфекцией, в частности при герпетическом энцефалите.

Выпускают его во флаконах, содержащих 15 мл 0,1% раствора.

В глазной практике его используют в виде 0,1% раствора, закапывая по 2 капли в оба глаза через каждый час днем или через 2 ч ночью.

При поражении тройничного нерва на кожу соответствующего участка лица наносят 40% раствор препарата. Для получения резорбтивного эффекта его вводят внутривенно капельно в дозе 50 мг/кг 1 раз в сутки.

Идоксуридин относится к цитостатикам, поэтому при лечении вирусных заболеваний его следует сочетать с иммуностимуляторами или с иммуноглобулинами. Нежелательных эффектов тогда не обнаруживают.

Для лечения диссеминированных герпетических заболеваний начинают применять два новых препарата: видабин и ацикловир. Оба нарушают синтез нуклеиновых кислот вируса.

Видабин резко снижает летальность при герпетическом энцефалите. Кроме того, он оказался высокоэффективным средством при ветряной оспе у детей с угнетенным иммунитетом, он снижает их летальность и предупреждает развитие осложнений (пневмонию, гепатиты); при цитомегаловирусной инфекции у новорожденных.

Применение видабина иногда сопровождается тошнотой, рвотой, диареей, а также атаксией, тремором, миоклонусом.

Вводят его внутривенно капельно 2 раза в сутки (с 12 ч интервала), в суточной дозе 15 мг/кг. Новорожденным производят длительное аливание этой же дозы — в течение 12 ч (1 раз в сутки).

Ацикловир — захватывается в основном клетками, инфицированными вирусами, поэтому на нормальные клетки не влияет (в 30–120 раз меньше) и токсических эффектов практически не вызывает.

Он хорошо растворяется в воде и всасывается из желудочно-кишечного тракта, можно вводить и внутривенно, и внутрь. Из крови он хорошо проникает в различные ткани и жидкости, включая cerebroспинальную жидкость, в которой создает концентрацию, составляющую 50% от уровня в плазме крови. Элиминирует ацикловир преимущественно почками, в моче обнаруживают 75% введенной дозы в неизменном виде.

Применяют его при генерализованной герпетической инфекции, а также при цитомегаловирусной пневмонии.

Внутривенно его вводят капельно в дозе 0,5...5 мг/кг. Инфузию производят в течение часа, всего 3 раза в сутки.

Осложнений от препарата пока не обнаружено.

Ридоксол и бонафтон — применяют местно для лечения вирусных, преимущественно герпетических, поражений слизистой оболочки рта: афтозного стоматита (острого и рецидивирующего), гингивита. Для этой цели их используют в виде 0,25% мази, которую наносят на пораженные участки слизистой оболочки; ридоксол — 1–3 раза, а бонафтон — 4–6 раз в день. Бонафтон можно одновременно назначать и внутрь в таблетках по 0,025 и 0,1 г; подросткам — по 0,1 г 3–4 раза в день. Курс лечения обычно 3...10...20 дней.

**Препарат широкого спектра действия.** Интерферон — эндогенное вещество, активирующее продукцию противовирусного белка (нелентифицированной пока структуры), повышающего сопротивляемость организма по отношению ко многим вирусам. Получают его из питательной жидкости, в которой культивируют человеческие лейкоциты.

В основном сейчас применяют малоочищенные, невысокой концентрации препараты интерферона, в 1 мг его содержится до 1000 ЕД. Назначают его преимущественно для профилактики и лечения гриппа, а также для лечения ОРВИ, вирусных заболеваний глаз, опоясывающего лишая и пр.

Интерферон не всасывается с поверхности слизистых оболочек и быстро инактивируется их ферментами. Поэтому эффект возникает только на месте нанесения и распространения по оболочке. Вводят его интраназально, в конъюнктивальный мешок или наносят на кожу (при опоясывающем лишае). Прием интерферона предупреждает возникновение вирусного заболевания (гриппа, ОРВИ) или снижает его тяжесть; предотвращает возникновение осложнений; ускоряет регенерацию тканей в местах их поражения патологическим процессом.

*Нежелательных эффектов* от местного применения интерферона нет. Перед употреблением сухой порошок (1000 ЕД), содержащийся в ампуле, растворяют в 2 мл дистиллированной (или кипяченой) воды. С профилактической целью его вводят интраназально по 2 капли в каждую ноздрю 2—3 раза в день; с лечебной целью — по 5 капель приготовленного раствора в каждую ноздрю 5—6 раз в день.

## ПРОТИВОПАРАЗИТАРНЫЕ СРЕДСТВА

Для педиатра общего профиля наиболее значимы сведения о клинической фармакологии противопаразитарных средств, применяемых для лечения новорожденных детей с токсоплазмозом и пневмоцистной инфекцией. К этой группе препаратов относят *хлоридин* (пириметамин, дараприм), пентамидин и хингамин (делагил, хлодохин).

*Хлоридин*, в основном используемый как противомаларийное средство, нарушает синтез фолевой кислоты в токсоплазме. Его эффект потенцируют сульфаниламидные препараты, тормозящие синтез фолевой кислоты в тканях паразита. В результате прекращаются деление и жизнедеятельность токсоплазмы.

*Хлоридин* хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, проникает во все ткани и жидкости, в том числе в молоко, легко проходит через плаценту к плоду. Следы его в организме обнаруживают в течение месяца после прекращения приема препарата.

Для лечения токсоплазмоза *хлоридин* назначают либо беременной женщине, либо новорожденному ребенку.

Женщинам назначают после 9 нед беременности (!) вместе с сульфадиметоксимом. Выпускают его в порошке или в таблетках по 0,005 и 0,01 г. *Хлоридин* назначают по 0,025... 0,05 г в сутки в 1—2 приема; сульфадиметоксин — по 1 г 4 раза в сутки. Лечение проводят тремя курсами: каждый курс состоит из 2 циклов по 5 дней с перерывом не менее 7 дней. Между курсами перерыв длится 1,5—2 мес.

Новорожденному *хлоридин* назначают в суточной дозе 1 мг/кг и сульфадиметоксин в суточной дозе 0,1 г/кг. Лечение проводят циклами по 5 дней с перерывами в 7...14 дней.

При применении *хлоридина* могут появиться признаки недостаточности фолевой кислоты в организме женщины или ребенка, так как нарушается ее использование в организме. Беременные, кормящие женщины и новорожденные характеризуются повышенной потребностью в этом витамине, поэтому нарушения его обмена у них наиболее отчетливы и опасны. Одновременно с *хлоридином* новорожденным необходимо назначать фолевую кислоту по 0,005 г 2 раза в неделю.

*Пентамидин* — в неонатологии используют для лечения пневмоцистной пневмонии. У паразитов он тормозит процесс аэробного гликолиза.

После внутримышечного введения пентамидин распространяется в организме, надолго задерживается в тканях, особенно в печени и почках. Вводят его новорожденным 1 раз в сутки в дозе 4 мг/кг ежедневно, через день или через несколько дней, в зависимости от тяжести заболевания и переносимости препарата. Курс лечения — 10—14 инъекций.

*Хингамин* (см. гл. 8) также способен угнетать внутриклеточных паразитов, нарушая синтез нуклеиновых кислот. При пневмоцистной пневмонии его назначают новорожденным через рот по 5 мг/кг 1 раз в сутки на протяжении 10 дней. Об осложнениях, возникающих при приеме хингамина, см. стр. 96.

## ИММУНОСТИМУЛЯТОРЫ

К этой группе относятся средства разного химического строения. Активируя различные компоненты иммунной системы, они повышают резистентность организма к инфекции, способствуют регенерации тканей, поврежденных патологическим процессом, ускоряют выздоровление больного ребенка.

Применение иммуностимуляторов особенно важно у детей первых лет жизни, у которых еще недостаточно созрела иммунная система, а поэтому низка резистентность к инфекции. К тому же в процессе лечения ребенка противомикробными средствами, особенно антибиотиками, не только не происходит обычной активации иммунной системы (из-за снижения количества антигенов) и выработки достаточного количества антител, но в ряде случаев угнетается иммунитет. В результате может присоединиться вторичная инфекция, возникнуть повторные заболевания скарлатиной и др. Многие противомикробные средства, угнетая микрофлору кишечника, подавляют или вовсе прекращают продукцию витаминов, необходимых и для нормальной жизнедеятельности организма ребенка, и особенно для его борьбы с инфекционным процессом.

В связи с этим детям с инфекционными заболеваниями следует назначать витаминные препараты, не дожидаясь возникновения у них явных признаков гиповитаминоза, так как даже скрытая недостаточность витаминов снижает сопротивляемость организма и к самой инфекции, и к действию микробных токсинов. Особенно важны аскорбиновая кислота, тиамин, цианокобаламин, ретинол, токоферол, а также пиридоксин, пантотеновая кислота, рибофлавин, липовая кислота.

Производные пиримидинов. Основным препаратом этой группы является метилурацил (метацил); относятся к ней также пентоксил, оротовая кислота и диуцифон.

Пиримидины способствуют синтезу нуклеиновых кислот, белков, делению клеток. Сами они не включаются в синтез нуклеиновых кислот, но, проникнув в клетку, так изменяют активность ее ферментов, что усиливается синтез (по пиримидинкиназному пути) фосфа-

тов уридина и пиримидина — основных компонентов нуклеиновых кислот. В итоге возрастает концентрация нуклеиновых кислот в ядре, что является необходимым условием для синтеза ее структурных и ферментных белков, в частности ряда компонентов системы комплемента (включая пропердин), лизоцима, интерферона. В В-лимфоцитах пиримидины повышают активность основных ферментов цикла Кребса ( $\alpha$ -глюкозофосфатдегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы), облегчая этим их превращение в плазматические клетки, продуцирующие иммуноглобулины различного типа (*M, G, E, A, D*). Интенсивный синтез этих же ферментов в нейтрофилах способствует их поглотительной способности, увеличивая захват патогенных микроорганизмов. Возрастает поглотительная активность и макрофагов, в том числе лейкоцитов.

В итоге пиримидины способствуют очищению организма от инфекции; предупреждают снижение фагоцитарной активности лейкоцитов и макрофагов, вызываемое антибиотиками; увеличивают продукцию большего количества антител, что проявляется в более высоком их титре, как у больных, так и у вакцинированных; ускоряют процессы регенерации в поврежденных инфекционным процессом тканях.

Самостоятельно эти препараты можно применять для профилактики инфекционного процесса, но во время уже возникшего заболевания, особенно в острый его период, их следует назначать только в сочетании с противомикробными средствами, так как иначе пиримидины будут утилизированы микробными клетками, тогда могут усилиться синтез их нуклеиновых кислот, белков и деление, т. е. произойдет активизация инфекционного процесса. Из пиримидинов преимущественно используют метилурацил (метацил), пентоксил применяют все реже, так как в организме он превращается в метилурацил, освобождая при этом токсичный формальдегид. Оротовая кислота слабее метилурацила.

При применении метилурацила нежелательных эффектов не наблюдают. Пентоксил же вызывает раздражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Метилурацил выпускают в порошке и таблетках по 0,5 г. Назначают его внутрь 3–4 раза в день после или во время еды. Курс лечения — 3...4 нед.

Однократная доза метилурацила для детей до 1 года — 0,05 г; в 1...3 года — 0,08 г; в 3...5 лет — 0,1...0,2 г; в 8...12 лет — 0,3...0,5 г; после 12 лет — 0,5 г.

Диуцифон — производное диаминодифенилсульфона с двумя остатками метилурацила — был создан для лечения лепры и оказался очень эффективным при названной болезни. Но его значение значительно шире, так как он способствует устранению дефицита клеточного и гуморального звена иммунитета. Его начали применять не только в дерматологии, но и при лечении больных с острой пневмонией, хроническим обструктивным бронхитом. Особенно он эффективен у больных со снижен-

ным числом Т-лимфоцитов, угнетенной функцией Т-лимфоцитов и естественных киллеров. Введение диуцифона сопровождается повышением активности естественных и антигензависимых киллеров, ускоряет выздоровление, предотвращает переход острой пневмонии в хроническую или затяжную форму.

Препарат мало токсичен, нежелательных эффектов пока не отмечено.

Вводят его внутрь или внутримышечно. Дозы для детей пока не разработаны.

Взрослым для лечения пневмонии его назначают по 0,1 г 3 раза в день 3 дня, после 4 дней перерыва снова 3 дня приема — так в течение 3 нед; при хроническом обструктивном бронхите — по 0,3 г в сутки 7 дней.

**Производные имидазола.** Левамизол (декарис) используют также в качестве противоглистного средства.

Как иммуномодулятор он в основном влияет на метаболизм и функцию Т-лимфоцитов, увеличивая их число в периферической крови (до нормы), их дифференцировку, преимущественно (но не исключительно) в супрессоры, активность Т-супрессоров, естественных и антигензависимых киллеров. Возрастает, хотя и в меньшей степени, количество Т-хелперов; их кооперация с В-лимфоцитами приводит к увеличению синтеза иммуноглобулинов.

Кроме того, левамизол повышает фагоцитарную активность нейтрофилов, макрофагов (в том числе легочных), устраняет угнетающее влияние на них рифампицина, стимулирует продукцию интерферона. Наконец, левамизол оказывает противовоспалительное действие, снижая образование и активность свободных радикалов в очаге воспаления.

Применяют его для лечения больных с хроническими или рецидивирующими инфекциями, особенно в случае угнетения системы Т-лимфоцитов. Назначают его и для лечения больных с диффузными болезнями соединительной ткани (ревматоидного артрита, системной красной волчанкой), тоже протекающими с дефицитом Т-лимфоцитов. Отмечен положительный эффект левамизола при генерализованном герпетическом поражении новорожденного с явлениями энцефалита. Левамизол хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и быстро исчезает из организма; период его полувыведения — всего 4...6 ч. Он может вызвать ряд нежелательных эффектов, преимущественно в виде нарушения функций желудочно-кишечного тракта (потеря аппетита, тошнота, рвота, понос), он бывает и повышением возбудимости ЦНС, вплоть до судорог, повышение артериального давления, гриппоподобное состояние (тошнота, озноб, повышение температуры, боли в суставах, мышцах), протениурия (из-за отложения иммунных комплексов). Наиболее опасны лейкопения и агранулоцитоз, являющиеся следствием образования лейкоагглютининов. Поэтому у больных, получающих левамизол, необходимо регулярно производить гематологические исследования. Поскольку кровотворение левамизол

ис нарушает, то после его отмены в течение 1...2 нед происходит восстановление числа лейкоцитов в периферической крови.

Количество и тяжесть осложнений можно снизить или полностью предотвратить, если назначать левамизол не ежедневно, а 1 или 2 раза в неделю. Этого вполне достаточно, так как, несмотря на быстрое исчезновение препарата из организма, его стимулирующее влияние на Т-лимфоциты сохраняется на протяжении недели.

Выпускают левамизол в таблетках по 0,05 или 0,15 г.

Назначают его внутрь детям в разовой дозе 1,25...2,5 мг/кг, преимущественно 1 раз, но можно и 2 дня в неделю, хотя есть и другие схемы приема препарата. Доза 5 мг/кг токсична для ребенка. При лечении генерализованной герпетической инфекции у ребенка левамизол назначали по 6 мг через день (на протяжении 29 мес).

Длительность курса лечения зависит от показаний и может колебаться от нескольких недель до 1 года и больше.

Дибазол — в основном используют в качестве спазмолитического и антигипертензивного средства. Но дибазол оказывает и иммуностимулирующее действие, так как увеличивает синтез нуклеиновых кислот, белков. В результате он стимулирует продукцию антител в ответ на вакцинацию, усиливает фагоцитарную активность лейкоцитов, макрофагов, повышает бактерицидные свойства кожи и крови, улучшает синтез интерферона. Но все эти эффекты развиваются медленно, поэтому дибазол применяют для профилактики (но не для лечения) инфекционных заболеваний.

Основное его назначение как иммуномодулятора — профилактика гриппа и других ОРВИ во время эпидемий или в весенние и осенние месяцы с неблагоприятной для здоровья человека погодой. Прием препарата существенно снижает заболеваемость гриппом и ОРВИ.

Выпускают дибазол в таблетках по 0,002; 0,003; 0,004 и 0,02 г.

Назначают его для этой цели внутрь 1 раз в день, ежедневно, на протяжении минимум 3...4 нед, в однократной дозе от 0,003 г до 0,03 г в зависимости от возраста ребенка.

**Микробные липополисахариды грамотрицательных бактерий.** Основным представителем этой группы препаратов является продигозан. Относящийся к этой же группе препаратов пирогенал теперь используют все реже в связи с обилием осложнений.

Липополисахариды преимущественно влияют на В-лимфоциты, взаимодействуя со специальными рецепторами на их поверхности, что сопровождается увеличением поступления ионов кальция внутрь этих клеток, последующим быстрым увеличением уровня цГМФ и медленным нарастанием уровня цАМФ. Увеличение активности названных нуклеотидов приводит сначала к пролиферации (активность цГМФ), а затем к дифференцировке (активность цАМФ) лимфоцитов в плазматические

клетки, синтезирующие иммуноглобулины М, А, G (преимущественно  $G_{2b}$  и  $G_3$ ).

Активация В-лимфоцитов липополисахаридами может привести к продукции веществ, супрессирующих Т-лимфоциты.

Липополисахариды стимулируют фагоцитарную активность макрофагов; в результате возрастают их размеры, скорость окисления глюкозы, активность лизосомальных ферментов, возрастает киллерная активность макрофагов, продукция ими фактора, активирующего Т-лимфоциты, и фактора, ингибирующего пролиферацию В-лимфоцитов, появляются новые поверхностные антигены.

Таким образом, липополисахариды могут и активировать, и угнетать активность основных клеток иммунной системы. Отрицательное (угнетающее) влияние может проявиться при частом введении препарата или при назначении чрезмерно высоких доз.

Продигиозан получают из *Bact. prodigiosum*. Он способен подавлять как генерализованные, так и локальные воспалительные процессы, вызванные грамположительными и грамотрицательными бактериями и их комбинациями. Одновременно происходит более интенсивный фагоцитоз и микроорганизмов, и продуктов распада тканей в очаге воспаления, что облегчает восстановление функции поврежденного патологическим процессом органа. Главное в его действии — мобилизация лейкоцитарных и макрофагальных фагоцитов. При этом фагоцитарная активность лейкоцитов сохраняется значительно дольше, чем лейкоцитоз. Препарат усиливает антителообразование как при иммунизации различными антигенами, так и в процессе инфекционного заболевания, продукцию гуморальных факторов иммунитета (компонентов системы комплемента, пропердина, лизоцима), интерферона.

Применяют продигиозан и самостоятельно, но чаще вместе с антибиотиками (и другими противои инфекционными средствами) при лечении различных инфекционных заболеваний, ускоряя развитие терапевтического эффекта и выздоровления больного. Особенно четкий эффект возникает у детей со сниженным иммунитетом. Хороший терапевтический эффект получен при его использовании у больных с бронхолегочными заболеваниями (включая туберкулез), при афтозном стоматите, диспепсии, стафилококковой инфекции — генерализованной и локальной и пр.

Вводят продигиозан внутримышечно, интраназально или в виде аэрозолей. При внутримышечном введении описанные выше клеточные эффекты препарата реализуются через 4 ч, достигают максимума через сутки, сохраняются на постоянном уровне в течение 7...10 дней. Этот способ введения используют для повышения общей противои инфекционной резистентности. Интраназально продигиозан применяют для профилактики ОРВИ у часто болеющих детей, а также для профилактики ангины у детей с хроническим тонзиллитом. В форме аэрозоля продигиозан применяют для лечения пневмоний. При этом возрастает

активность факторов местной защиты тканей. В слизистой оболочке бронхов увеличивается содержание пропердина, интерферона, лизоцима, лактоферина, секреторного IgA.

При применении продигозана могут быть болезненность, краснота, припухлость на месте инъекции препарата (у 5% больных) и общая реакция в виде кратковременного повышения температуры тела (обычно до 38°C), головной боли, боли в суставах, общего недомогания (у 20...30% больных). Повышение температуры можно предотвратить одновременным назначением жаропонижающих средств — это не нарушит развитие терапевтического эффекта продигозана. Обнаружено, что одновременное назначение аниприлина (обзидана) повышает результативность назначения липополисахаридов.

Препарат противопоказан детям с нарушениями деятельности ЦНС и с тяжелой патологией сердечно-сосудистой системы.

*Форма выпуска, дозы и режим применения.* Выпускают продигозан в ампулах, содержащих 1 мл 0,005% раствора. Внутримышечно его вводят в возрастающих дозах, начиная с 25 мкг; при отсутствии тяжелых осложнений дозу постепенно увеличивают, доводят до 100 мкг (т. е. от 0,5 до 2 мл 0,005% раствора). Инъекции производят с перерывами в 4...5 дней. Курс лечения — 4—5 инъекций. Повторный курс можно провести через 3...4 нед. Интраиназально (для профилактики ОРВИ и ангины) 0,005% раствор вводят по 0,5 мл (в обе ноздри) 3 раза с интервалами в 4...6 сут. При пневмониях препарат назначают в виде аэрозоля 0,005% раствора (2...5 мл) 2 раза в неделю.

*Гормональные препараты вилочковой железы* (тактивин; тималин; или тимарин). Препараты получают из вилочковой железы крупного рогатого скота.

*Фармакодинамика.* Полипептиды, содержащиеся в препаратах, имитируют эффекты тимопоэтинов — гормонов железы. Оба являются иммуномодуляторами, восстанавливающими нарушенную иммуореактивность. Они активируют систему Т-лимфоцитов, нормализуют соотношение Т- и В-лимфоцитов, их субпопуляций, реакции клеточного иммунитета, усиливают фагоцитоз. Тактивин стимулирует продукцию лимфокинов, в частности  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферонов, и др.

*Показания к применению.* У детей в основном применяют тималин при острой и хронической гнойной инфекции с поражением костей и мягких тканей, при острой и хронической вирусной и бактериальной инфекции, при нарушениях процессов регенерации (у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и пр.). Тактивин преимущественно используют у взрослых и иногда у подростков с нарушением функции системы Т-лимфоцитов: при инфекционных заболеваниях, сепсисе, лимфогранулематозе, лимфопатии, кожных, туберкулезе, псориазе и пр.

*Формы выпуска, дозы и режим применения.* Тималин (тимарин) выпускают во флаконах, содержащих 10 мг стерильного лиофилизированного порошка. Перед употреблением содержимое флакона растворяют в 1—2 мл изотонического раствора натрия хлорида. Полученный раствор вводят внутримышечно, ежедневно, в течение 3—10 дней, в суточной дозе: детям до 1 года — 1 мг, 1—3 года — 1—2 мг, 4—6 лет — 2—3 мг, 7—14 лет — 3—5 мг. При необходимости повторный курс лечения проводят через 1—6 мес.

Тактивин выпускают во флаконах, содержащих 1 мл 0,01% раствора (100 мкг). Препарат вводят под кожу в суточной дозе 40 мкг/м<sup>2</sup> или 1—2 мкг/кг, 1 раз в сутки перед сном, ежедневно, в течение 5—14 дней.

## Глава 17. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ВОДНО-СОЛЕВОГО ОБМЕНА И КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ

Многочисленные патологические состояния у детей (рвота, понос, интенсивное потоотделение, испарение воды из легких при высокой температуре тела и пр.) могут приводить как к потере жидкости и различных ионов (особенно натрия, калия), так и к возникновению нарушений кислотно-основного состояния (КОС). Возможна, хотя и реже встречается, избыточная задержка жидкости и электролитов с гипергидратацией тканей (отек мозга, легких и пр.). Своевременная ликвидация этих нарушений улучшает состояние ребенка, прогноз болезни и способствует быстрому выздоровлению. Препараты, рассматриваемые в этой главе, не устраняют причину патологии, и их применяют обычно на фоне или вместе со средствами этиологической или патогенетической терапии. Нередко ребенку приходится последовательно вводить препараты, восполняющие объем жидкости, восстанавливающие нормальный баланс и уровень электролитов и ликвидирующие нарушения КОС.

Нам предстоит охарактеризовать соответствующие препараты отдельно.

Различают три вида дегидратации: вододифицитный, когда потеря воды превышает потерю солей (например, при интенсивном испарении воды с поверхности кожи и легких у ребенка с гипертермией); соледифицитный, когда потеря солей превышает потерю воды (например, во время рвоты, поноса); изотонический, когда равномерно теряются и вода, и соли. Для оказания эффективной помощи больному с дегидратацией необходимо ориентироваться в имеющемся у него виде обезвоживания на основании лабораторных и клинических признаков (табл. 32).

Перед введением жидкостей необходимо выяснить не только форму, но и степень дефицита воды и электролитов, после этого составить план ликвидации найденного у данного ребенка нарушения. При комплексированной форме обезвоживания преимущественно используют оральную дегидратацию (см. ниже), при декомпенсированной форме проводят инфузионную терапию, используя приведенные формулы расчета необходимого количества жидкости.

При изотонической и соледифицитной формах обезвоживания необходимое количество воды можно рассчитать, основываясь на изменении гематокрита, с помощью формулы Рачева:

$$\begin{aligned} \text{Количество воды (л)} = \\ = \frac{Ht \text{ больного} - Ht \text{ норма}}{1 - Ht \text{ норма}} \times \frac{\text{масса тела (кг)}}{5} \\ \left( \text{до 1 года} \frac{\text{масса тела (кг)}}{3} \right), \end{aligned}$$

где  $Ht$  норма — гематокрит здорового ребенка соответствующего возраста;  $\frac{\text{масса тела (кг)}}{5(3)}$  — объем внеклеточной жидкости (л/л).

При вододифицитной дегидратации дефицит жидкости может быть определен по формуле Зейфerta:

$$\begin{aligned} \text{Количество воды (л)} = \\ = \frac{Na \text{ больного} - Na \text{ норма}}{Na \text{ норма}} \times \frac{\text{масса тела (кг)}}{5} \\ \left( \text{до 1 года} \frac{\text{масса тела (кг)}}{3} \right), \end{aligned}$$

где  $Na$  норма — средняя норма  $Na$  в плазме здорового ребенка — 145 ммоль/л.

Если обезвоживание сопровождается декомпенсацией кровообращения, то начинают с вливания препаратов, восполняющих объем циркулирующей крови — ОЦК (концентрированная плазма, 10% раствор альбумина, реоплиглокин) — и улучшающих микроциркуляцию срединномолекулярных плазмозаместителей (гемодез, полидес). Указанные препараты вводят в дозе 10...20 мл/кг. Остальной объем жидкости восполняют при изотонической форме дегидратации 10% раствором глюкозы (с инсулином); при соледифицитной — глюкозосолевыми растворами; при вододифицитной — 5% раствором глюкозы. Следует отметить, что при вододифицитной дегидратации в большинстве случаев не возникает необходимости в инфузионной терапии, а проводят оральную регидратацию (см. ниже).

**Методы контроля эффективности и безопасности инфузионной терапии.** При введении избыточных количеств раствора или при недостаточности выделительной функции почек у ребенка может произойти задержка жидкости в организме, сопровождающаяся пастозностью голеней, стоп, перiorбитальными отеками, выбуханием родничка, увеличением размеров печени и пр. Наиболее показательно центральное венозное давление: оно не должно превышать у ребенка 10 и быть меньше 2 см вод. ст. Осмотическое давление мочи не должно выходить за рамки 1,010...1,015. Ребенка необходимо взвешивать ежедневно, а грудного ребенка — 2 раза в день.

**Растворы кристаллоидов<sup>1</sup>.** Глюкоза — легкоусвояемый в организме сахар, применяемый в качестве источника энергии. Изотонический 5% раствор глюкозы применяют при инфузионной терапии только в случаях неуправ-

<sup>1</sup> В разделе рассматриваются препараты электролитов, применяемые не только при дегидратации, но и по другим показаниям.

Признаки разных форм обезвоживания у детей

Признаки дегидратации	Вододефицитная	Изотоническая	Соледифицитная
<b>Клинические</b>			
функциональное состояние ЦНС	Общее беспокойство, возбуждение; сильная жажда	Вялость, сонливость	Кома, судороги
температура тела	Гипертермия	Субфебрильная	Нормальная; тенденция к гипотермии
кожа	Эластичная, теплая	Холодная, сухая, эластичность снижена	Дряблая, холодная, цианотичная
слизистые оболочки дыхания	Очень сухие, запекшиеся	Сухие	Нередко покрыты слизью
желудочно-кишечный тракт	Гипервентиляция, внезапные остановки частый, жидкий стул; нередко рвота	Без особенностей	Медленные; в легких влажные хрипы
		Отсутствие аппетита; стул со слизью	Рвота кофейной гущей; водянистый, обильный стул; парез кишечника
<b>Лабораторные</b>			
удельный вес мочи	Постепенное увеличение до 1025—1035	Нормальный или слегка увеличен	Снижается с высокими цифрами до 1010 и ниже
осмотическое давление плазмы крови	+	Н	—
концентрация натрия в плазме крови	+	Н	—
концентрация общего белка в плазме крови	Н	+	+
количество эритроцитов	Н	+	+
гематокрит	Н	+	+

Примечание. (+) — повышено; (—) — понижено; Н — норма.

ляемой гипергликемии. В остальных ситуациях применяют 10% раствор глюкозы с добавлением инсулина из расчета 1 ЕД инсулина на 45 г глюкозы. В зависимости от вида обезвоживания раствор глюкозы смешивают в разной пропорции с изотоническим раствором натрия хлорида или с полиионными растворами («Трисоль», «Лактосол», раствор Рингера и др. — см. ниже).

**Нежелательные эффекты.** Введение глюкозы, повышающее ее уровень в плазме крови, сопровождается небольшим, но статистически достоверным снижением уровня кальция, магния и фосфатов в сыворотке крови детей разного возраста, включая новорожденных. Вслед за этими изменениями происходит некоторое повышение уровня паратгормона в крови. Уровень кальцитонина не меняется. При отсутствии адекватного контроля инфузионной терапии введение раствора глюкозы может вести к задержке жидкости с развитием симптомов гипотонической (гипонатриемической) гипергидратации, вплоть до отека-набухания мозга. Признаками гипотонической

гипергидратации являются: беспокойство, общее возбуждение, головокружение, тошнота, рвота, резкая гипотония мышц, тремор, мышечные подергивания, тоноклонические судороги, коллапс. Названные симптомы являются следствием внутриклеточного отека, потери калия клетками, нарушения поляризации клеточных мембран. Наиболее вероятно это осложнение у новорожденных и детей грудного возраста.

Для профилактики этого опасного осложнения, как было сказано выше, раствор глюкозы вводят только в сочетании с солевыми растворами. Для ликвидации гипотонической дегидратации показано введение гипертонических растворов альбумина, сухой плазмы, осмотических диуретиков. Дефицит натрия может быть восполнен и его гипертоническим раствором. В этом случае количество необходимого для вливания натрия определяют по формуле:

$$\text{Количество } 5\% \text{ раствора натрия хлорида (мл)} = (145 - \text{Na}_e) \times \frac{m}{5},$$

где 145 — средняя норма Na в плазме в ммоль/л; Na<sub>g</sub> — содержание Na в плазме больного в ммоль/л; m — масса тела в кг.

Рассчитанный по приведенной формуле дефицит восполняется одномоментно только при снижении уровня Na в плазме менее 120 ммоль/л. В остальных случаях раствор натрия хлорида равномерно вводят в течение суток. При введении 10% раствора глюкозы может развиться гипергликемия, не контролируемая введением инсулина. В этой ситуации приходится переходить к вливаниям 5% раствора глюкозы.

**Препараты натрия.** Для устранения гипонатриемии применяют легкодиссоциирующую соль — натрия хлорид.

Ион натрия преимущественно содержится во внеклеточной жидкости, он способствует поляризации мембран клеток, необходимой для нормальной их функции.

**Фармакокинетика.** Натрия хлорид быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, мышцы и подкожной клетчатки, но для ликвидации гипонатриемии его предпочитают вводить внутривенно.

Из плазмы крови он быстро попадает во внеклеточную жидкость, поэтому его растворы не поддерживают ОЦК. К тому же хлорид натрия быстро выводится почками, а также потовыми железами и отчасти кишечником.

**Показания к применению.** Натрия хлорид для ликвидации обезвоживания применяют в виде 0,85% (изотонического) раствора. При выраженной гипонатриемии вливают 2...5 и даже 10% раствор хлорида натрия для более быстрого восстановления нормального уровня натрия в крови.

Вливание растворов хлорида натрия устраняет все признаки его недостаточности: беспокойство, общее возбуждение, тошноту, головокружение, резкую гипотонию скелетных мышц, сочетающуюся с тонико-клоническими судорогами, коллапсом.

Изотонический раствор хлорида натрия выпускают во флаконах по 400 мл. Вводят его внутривенно капельно — 5...10 мл/кг.

**Препараты калия.** Основным препаратом калия, применяемым для ликвидации острой гипокалиемии, является хлорид калия. Для профилактики ее или для ликвидации нерезко выраженной недостаточности этого иона применяют также аспаркам или панангин, содержащие аспарагинаты калия и магния.

Калий — внутриклеточный катион, во внеклеточной жидкости и плазме крови его концентрация невелика. Калий необходим для поддержания поляризации клеточных мембран, для активации функции многочисленных ферментов, участвующих, например, в синтезе АТФ, гликогена, многих белков, в том числе сократительных белков скелетных мышц, миокарда и пр., а также в синтезе ацетилхолина. При недостаточности калия в организме развивается не только гипокалиемия, но и гипокалистия (недостаток в тканях), сопровождающаяся внутриклеточным ацидозом и отеком (так как  $\frac{2}{3}$  потерянного калия замещаются

ионом натрия, а  $\frac{1}{3}$  — ионом водорода), а также внесклеточным алкалозом — вследствие ухода H<sup>+</sup> в ткани. Названные изменения неблагоприятно сказываются на деятельности практически всех органов и тканей; особенно страдает функция сердца, кишечника, скелетных мышц.

**Фармакокинетика.** Хлорид калия хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и из плазмы крови довольно быстро проникает в ткани. Однако процесс проникновения его в клетки активный, требует затраты энергии, и при ее недостаточности, например при гипоксии (как локальной, так и генерализованной), поступление калия внутрь клеток затруднено. Для ускорения этого процесса необходимо устранить гипоксию. Облегчают транспорт калия в клетку инсулин, магний, глюкоза, аспарагиновая кислота, а также оксигенирует натрия. Экскретируется калий преимущественно почками и отчасти кишечником.

**Показания к применению.** Применяют его для профилактики и устранения гипокалиемии и гипокалистии. Они могут быть следствием: рвоты, поноса, интенсивного выведения с мочой из-за назначения мочегонных (тиазидов, диакарба, рутинных препаратов, а также фуросемида, этакриновой кислоты), глюкокортикоидов (преднизолона, гидрокортизона), дезоксикортикостерона ацетата, нитроглицерина сердечными гликозидами. Введение инсулина может сопровождаться только гипокалиемией, без гипокалистии, так как этот гормон способствует интенсивному уходу калия в ткани.

Препараты калия назначают при генерализованной гипоксии и при локальной ишемии тканей, особенно сердца; при внутриклеточном ацидозе, обычно сочетающемся с внесклеточным алкалозом; при пароксизмальном семейном параличе, связанным с внезапной потерей калия из организма. Препараты калия назначают для профилактики отравлений сердечными гликозидами, а также для лечения уже возникшей интоксикации ими, когда еще нет выраженной гиперкалиемии (из-за блокирования Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФазы скелетных мышц и других тканей).

Введение препаратов калия ребенку с гипокалиемией, особенно в сочетании с инсулином и глюкозой, устраняет возникшие из-за нее нарушения функций. Восстанавливается сила сокращений сердца, исчезают нарушения проводимости и возбудимости в нем (экстрасистолы, преимущественно в желудочках), блокады (нормализуется зубец T, исчезает его уплощенность); становится уже комплекс QRS; исчезает атония кишечника, проявляющаяся метеоризмом, запором; нормализуются сокращения скелетных мышц и пр.

Противопоказан хлорид калия детям с AV-блоком, с нарушенной выделительной функцией почек.

**Нежелательные эффекты.** При приеме калия хлорида внутрь может развиться раздражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, приводящее к боли, тошноте, рвоте,

поносу. Для предотвращения этого осложнения калия хлорид следует принимать в растворе и запивать киселем или фруктовыми соками.

При быстром внутривенном введении может развиться гиперкалиемия, нарушающая нормальные функции многих органов и тканей, прежде всего сердца (возникают АВ-блок, остановка сердца), а также повышение нервной и мышечной возбудимости.

Для ликвидации явлений гиперкалиемии необходимо срочно произвести внутривенное капельное вливание глюкозы с инсулином (100 мл 20% раствора глюкозы с 4–5 ЕД инсулина) для ускорения выхода калия в ткани и его связывания в них с гликогеном (1 г гликогена связывает 13 мг калия). Одновременно следует внутривенно ввести 10% раствор глюконата кальция (1...5 мл) для устранения токсического влияния калия на сердце.

**Взаимодействие.** Препараты калия нередко сочетают с инсулином, глюкозой, препаратами магния, аспарагиновой кислотой для лучшего его усвоения.

Назначение препаратов калия с калийсберегающими мочегонными (спиролактол, триампур и пр.) может привести к гиперкалиемии. Его применяют у детей, получающих мочегонные, глюкокортикоиды, сердечные гликозиды, стероидные анаболизанты.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Для внутривенного введения наиболее удобен 7,5% раствор хлорида калия, в 1 мл которого содержится 1 ммоль калия. Потребность ребенка в калии обычно составляет 1,5...2 ммоль/кг в сутки. Конечная концентрация калия хлорида во вливаемом растворе (после смешивания с растворами натрия хлорида, глюкозы и пр.) не должна превышать 1%: на 100 мл раствора глюкозы не больше 12 мл 7,5% раствора калия хлорида. Скорость вливания в вену не чаще 30 капель в минуту. Суточная доза калия хлорида определяется степенью гипокалиемии и составляет 3...6 мл/кг 7,5% раствора. Препараты калия хлорида для приема внутрь, панангин и аспаркам — см. гл. 10.

**Препараты магния.** Основным препаратом магния, применяемым для поддержания его уровня в плазме крови, является магния сульфат. Для получения резорбтивных эффектов его вводят парентерально: внутривенно или внутримышечно.

**Фармакодинамика.** Магний — внутриклеточный ион, в основном он содержится в костях (60%), а также в скелетных мышцах, некоторых других тканях, эритроцитах и пр. В плазме крови находится всего 1% от суммарного количества магния в организме, поэтому колебание уровня в плазме крови не отражает насыщенности организма магнием. Для выявления недостаточности магния проводят пробы с нагрузкой. В норме за сутки выводится 80% введенной дозы; при недостаточности магния в организме с мочой выводится меньший процент дозы, что свидетельствует о задержке его в тканях. Новорожденным для диагностики недостаточности магния прово-

дят пробу путем вливания 0,12 мл/кг 25% раствора магния сульфата. У большинства недоношенных детей и более чем у 50% доношенных новорожденных при этом выявляют дефицит магния, особенно у детей, перенесших тяжелую асфиксию в родах или внутриутробную гипоксию.

Магний участвует в регуляции многих функций и биохимических процессов. Очень важен для активности мембранной АТФазы, участвующей в транспорте  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ : при гипомагниемии нарушается транспорт калия в клетку, возникает гипокальциемия со всеми ее последствиями. Особенно страдает деятельность скелетных мышц (слабость), миокарда (аритмия, слабость сокращений, ниверсия или уплощение зубца Т, снижение интервала S — Т, удлинение интервала Q — Т; при длительной гипомагниемии могут быть желудочковые экстрасистолы, желудочковая тахикардия и даже фибрилляция желудочков), повышается токсичность сердечных гликозидов.

Магний активирует освобождение (но не синтез) паратгормона из околощитовидных желез. При гипомагниемии из-за недостаточности названного гормона в крови возникает гипокальциемия (результат снижения всасывания кальция из кишечника, мобилизации кальция из костей и пр.), к тому же снижается реакция тканей на паратгормон. Возникающая гипокальциемия проявляется фасцикуляциями, судорогами.

Магний участвует в регуляции освобождения медиаторов нервных импульсов из пресинаптических окончаний как в ЦНС, так и в периферических тканях. При его недостаточности повышается возбудимость ребенка; у новорожденных могут быть остановки дыхания, необычный крик с преобладанием высокочастотных компонентов.

Недостаток магния снижает эластичность эритроцитов, что затрудняет их прохождение по капиллярам, нарушает микроциркуляцию и укорачивает «жизнь» эритроцитов. В результате возникает анемия, характеризующаяся ретикуло-, сферо- и микроцитозом, гиперплазией костного мозга.

**Фармакокинетика.** Введенный парентерально магния сульфат выводится почками. Профильтрованный в клубочках магний затем интенсивно реабсорбируется в канальцах, преимущественно — в проксимальных. Скорость реабсорбции магния весьма вариабельна, зависит от многочисленных влияний.

Торможение реабсорбции магния в канальцах (а следовательно — повышение его выведение с мочой) отмечают при: увеличении внеклеточной жидкости в организме, расширении почечных сосудов, гиперкальциемии, повышением выведения натрия с мочой, при назначении осмотических мочегонных (магний, мочевины, глюкоза), «петлевых» мочегонных — фуросемида, этакриновой кислоты, тиазидов, при приеме сердечных гликозидов, кальцитонина, тиреоидина, при длительном (более 3...4 дней) введении дезоксикортикостерона ацетата. В то же время введение паратгормо-

мона, напротив, способствует всасыванию магния в канальцах почек и тормозит его выведение с мочой. При недостаточности выделительной функции почек выведение магния задерживается, и при повторном введении может наступить его кумуляция.

**Показания к применению.** Препараты магния, вводимые парентерально, применяют в качестве противосудорожных (см. гл. 7), антигипертензивных (см. гл. 11) средств, а также для ликвидации и профилактики гипомagneмизма, развившейся из-за потери магния из желудочно-кишечного тракта при длительной диарее, при парезе кишечника и по другим причинам (см. выше).

Новорожденным, родившимся с тяжелой асфиксией, вводят в течение 3...8 дней сульфат магния внутримышечно. Такое лечение снижает частоту приступов вторичной асфиксии, сокращает сроки восстановления нарушенных функций, повышает выживаемость детей.

Детям любого возраста препараты магния назначают для устранения аритмий сердечной деятельности неясной этиологии вместе с препаратами калия, для ликвидации гипокальциемии. Магния сульфат назначают детям с анемией, возникшей из-за недостатка магния в организме (см. выше), нередко наблюдаемой при рахите. Препараты магния назначают детям с гипокальциемией неясной этиологии, не устраняемой витамином D. Препараты магния включают в комплексное лечение рахита у детей разного возраста, в том числе у детей до 1 года. Магния сульфат предпочитают назначать детям с экссудативно-катаральным диатезом, а аспаркам — при наличии тахикардии, повышенной потливости. При назначении препаратов магния у детей скорее исчезают проявления острого заболевания (рахитом): повышенная нервно-мышечная возбудимость, тремор рук, подбородка, немотивированное беспокойство, нарушения дневного и ночного сна. Скорее нормализуются и биохимические показатели: уровень кальция, неорганических фосфатов в плазме крови, активность щелочной фосфатазы, околощитовидной железы, содержание цАМФ и цГМФ в моче и пр.; скорее происходит минерализация костей.

**Нежелательные эффекты.** При введении избыточных количеств сульфата магния или при нарушении его выведения возникает гипермагнезмия. Особенно легко это может быть у новорожденных, поскольку их почки экскретируют магний медленно. У них гипермагнезмия возникает и после введения препарата их матерям во время родов. Гипермагнезмия проявляется угнетением ЦНС, дыхания, сознания, мышечной слабостью, снижением артериального давления. Для ликвидации этих явлений ребенку следует ввести кальция глюконат. При умеренной гипермагнезии можно назначить фуросемид, в более тяжелых случаях — провести гемодиализ.

**Взаимодействие.** Препараты магния следует назначать детям, получающим лекарственные вещества, увеличивающие его экскрецию с

мочой (см. выше). Большие дозы сульфата магния опасно назначать вместе с мнорелаксантами, веществами, угнетающими ЦНС.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Магния сульфат выпускают в виде порошка и в ампулах, содержащих 5; 10 и 20 мл 20% или 25% раствора. Предпочтительнее вводить препарат внутримышечно.

Для ликвидации дефицита магния в организме новорожденного начинают 25% раствор по 0,5...0,8 мл/кг 1 раз в день в течение 5...8 дней; детям с тяжелой гипоксией в родах начинают вводить с 0,2 мл/кг, повышая к 3...4-му дню дозу до 0,8 мл/кг.

При внутривенном вливании жидкостей детям необходимо добавлять 25% раствор магния сульфата в суточной дозе 0,5...0,75 ммоль/кг (в 1 мл раствора содержится 1 ммоль магния), равномерно разводя его во всем объеме вливаемого раствора.

При включении препаратов магния в комплексное лечение рахита детям (первого года жизни) в течение 3 нед назначают 1% раствор магния сульфата или аспаркам в суточной дозе 10 мг магния, разделенной на 2 приема через рот.

**Препараты кальция.** Кальций участвует в многочисленных физиологических и биохимических процессах. Наиболее важными являются: активирование освобождения медиаторов нервных импульсов, гормонов, автоматически функционирующих клеток — водителей ритма (сердца, желудка и пр.), факторов свертывающей системы крови и пр. В виде фосфорно-кальциевых солей он является основой скелета.

Нарушения кальциевого обмена в организме ребенка могут быть следствием патологии околощитовидной, щитовидной желез, недостаточности витамина D.

Гипокальциемия возникает при переливании растворов, не содержащих кальция (изотонические растворы натрия хлорида, глюкозы), «цитратной» крови и пр. При алкалозе из-за увеличения связывания кальция с белками крови снижается концентрация ионизированного кальция в сыворотке крови. Гипомагнезмия нарушает освобождение паратормона и может стать причиной гипокальциемии.

Гипокальциемия проявляется типичными судорогами, ларингоспазмом, симптомами Хвостека, Труссо, усилением перистальтики кишечника, нарушением сократимости миокарда (на ЭКГ — удлинение интервала S—T), вплоть до остановки сердца. Причиной гипокальциемии могут быть нарушения его всасывания при тяжелых затайных зитероколиттах, а также повышенные потери у больных с хронической почечной недостаточностью в полиуретической фазе.

У новорожденных основными клиническими признаками гипокальциемии являются судороги или судорожная готовность, артериальная гипотония. Классические симптомы гипокальциемии — ларингоспазм, симптомы Хвостека, Труссо — для новорожденных не характерны. В период новорожденности гипокаль-

нения преимущественно возникает у недоношенных детей.

**Показания к применению.** Препараты кальция назначают для ликвидации гипокальциемии, устранения токсических эффектов гиперкалиемии и гипермагниемии (кальций — антагонист этих катионов). Кроме того, их применяют при лечении рахита, остеопении, для ускорения заживления переломов костей, ликвидации геморагий (после переливания цитратной крови или растворов без кальция).

Препараты кальция применяют для подавления экссудативных состояний, возникающих как при обычном воспалении, так и при воспалении, сопровождающем аллергические реакции. Их назначают для восстановления синаптической передачи импульсов, нарушениями аминокислотидными антибиотиками. Вместе с адреналином (на фоне предварительного введения атропина) кальция хлорид вводят прямо в сердце при его висцеральной остановке, например во время наркоза.

**Нежелательные эффекты.** Кальция хлорид — соль сильной кислоты, быстро диссоциирует и вызывает сильное раздражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, что может вызвать тошноту, рвоту. Поэтому внутрь его назначают детям после 3...5 лет, давая запивать молоком или фруктовыми соками. При внутривенном введении он вызывает расширение сосудов, чувствования в коже. Чрезмерно быстрое введение в вену может угнетать деятельность сердца и вызвать даже его остановку. Внутривенно детям младшего возраста лучше его не назначать.

Кальция глюконат — соль слабой кислоты, медленно и неполностью диссоциирует и практически не раздражает ни слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, ни ткани. Поэтому его можно назначать детям любого возраста, включая новорожденных, как внутрь, так и путем внутривенных и внутримышечных инъекций. Все же новорожденным желателен ввод его внутривенно, так как есть опасность возникновения абсцессов в месте введения.

Препараты кальция противопоказаны при повышенной свертываемости крови.

**Взаимодействие.** Препараты кальция применяют вместе с противовоспалительными и противоаллергическими средствами, витаминами D.

Опасно совместное назначение с сердечными гликозидами, зумфиллоном.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Кальция хлорид выпускают в ампулах, содержащих 5 или 10 мл 10% раствора, и в виде 5% раствора для приема внутрь. 1 г препарата содержит 270 мг кальция.

Кальция глюконат выпускают в порошке, таблетках по 0,25 (с добавлением какао) и по 0,5 г; в ампулах, содержащих 10 мл 10% раствора и в виде 5% раствора с фруктовым соком (для детей). В 1 г препарата содержится 90 мг кальция.

Внутрь препараты кальция назначают перед

едой 2—3 раза в день, давая запивать водой, молоком или фруктовыми соками. Внутривенно их вводят медленно (!), предварительно разведя равным объемом 10% раствора глюкозы. Во время введения необходимо проверять частоту сокращения сердца, при замедлении его сокращений введение препарата прекратить.

Новорожденным глюконат кальция вводят в дозе 1...2 мл/кг, не быстрее 1 мл в минуту. Затем переходят на назначение этого препарата внутрь в дозе 75 мг элементарного кальция на 1 кг массы тела в сутки, т. е. по 1,5 чайной ложки 10% раствора на 1 кг массы тела в сутки.

Детям другого возраста кальция глюконат внутрь назначают: до 1 года по 0,5 г; от 2 до 4 лет — по 1 г; от 5 до 6 лет — по 1...1,5 г; от 7 до 9 лет — по 1,5...2 г; от 10 до 14 лет — по 2...3 г 2—3 раза в день.

При внутривенном вливании жидкостей детям необходимо вливать 10% раствор кальция глюконата в суточной дозе 0,5 ммоль/кг (в 1 мл раствора содержится 0,25 ммоль кальция), равномерно разведя во всем объеме вливаемого раствора.

Полиионные растворы, используемые для инфузионной терапии. Полиионные растворы (табл. 33) имеют преимущества перед традиционно используемым 0,85% раствором натрия хлорида («физиологическим раствором»), так как содержат не только ионы натрия и хлорида, но и другие необходимые электролиты. Выбор полиионного раствора для лечения дегидратации зависит от содержания электролитов в крови ребенка.

Эти растворы сочетают с 10% раствором глюкозы в разных пропорциях в зависимости от вида дегидратации и баланса солей в организме ребенка.

**Формы выпуска.** Все названные препараты выпускают в виде растворов в бутылках по 400 мл. 1 таблетка Рингера — Локка содержит набор составляющих, необходимый для приготовления 100 мл раствора.

Глюкозо-солевые растворы для оральной регидратации. При дегидратации I и II степеней, не вызывающей еще выраженных нарушений в функции дыхания, сердечно-сосудистой системы и почек, оказалась весьма эффективной оральная регидратация. Даже при острых кишечных инфекциях всасывание воды и солей из кишечника не нарушено, а добавление глюкозы способствует активной абсорбции натрия и отчасти калия. Положительный эффект очень высок, у 80...95% больных. Способ очень простой, может проводиться в домашних условиях, резко снижает необходимость инфузионной терапии.

Наиболее употребляемыми для оральной регидратации являются растворы глюкосолей и регидроны (табл. 34).

Вливание глюкосолей детям с явлениями экзикоза I—II степени повышает концентрацию натрия в плазме крови до нормы в течение

Состав полиионных растворов  
(на 1 л воды для инъекций)

Название препарата	Состав, г						
	Натрия хлорид	Натрия цитрат	Калия хлорид	Кальция хлорид	Магния хлорид	Натрия лактат	Натрия гидрокарбонат
Ацесоль	5	2	1				
Дисоль	6	2					
Лактасол*	6,2		0,3	0,16	0,1	3,36	**
Трисоль	5		1				4
Хлосоль	4,75	3,6	1,5				
Раствор*** Рингера — Локка	9		0,2	0,2			0,2

\* Синонимы: Рингер-лактат; лактатио-солевой раствор; раствор Гартмана.

\*\* В количестве, достаточном для доведения рН воды до 6...8,2.

\*\*\* Дополнительно включено 1 г глюкозы.

ние 24 ч; КОС также нормализуется к концу суток. Эти результаты лучше, чем от инфузионной терапии. Однако уровень калия в плазме крови восстанавливается медленнее, лишь после 5-го дня терапии, что задерживает нормализацию стула у ребенка.

Сравнительно высокая концентрация глюкозы в составе раствора у ряда детей вызывает вздутие живота, беспокойство.

Регидрон отличается от глюкосолана меньшим содержанием глюкозы, большим содержанием калия хлорида и включением вместо бикарбоната натрия — цитрата натрия. Этот раствор скорее восстанавливает уровень не только натрия, но и калия в плазме крови, скорее нормализует стул, реже вызывает вздутие живота. Цитрат натрия также способствует ликвидации ацидоза, но он не вступает во взаимодействие с глюкозой (при хранении препарата), и препарат более стойкий, хранится до 3 лет даже в условиях жаркого климата.

**Показания к применению.** Названные препараты используют при лечении детей с явлениями гастрита и энтерита, особенно с синдромом «водянистой диареи», сопровождаемым эксикозом I—II степени. Наличие сопутствующих заболеваний (ОРВИ, гипотрофия и пр.) не препятствует успеху терапии.

Противопоказаниями для проведения оральной регидратации являются неукротимая рвота; эксикоз II—III степени; наличие гиповолемического шока или инфекционно-токсического шока в сочетании с тяжелой интоксикацией, анурией, почечной недостаточностью; врожденная дисахаридная недостаточность; непереносимость коровьего молока. В этих случаях необходимо производить инфузионную терапию.

**Нежелательные эффекты** возникают при неправильном расчете объема жидкости и скорости ее введения.

При быстрой подаче жидкости может возникнуть рвота. Прием жидкости в этом случае можно возобновить через 15...20 мин,

Таблица 34

Состав глюкосолана и регидрона

Показатель	Глюко-солан	Регидрон
Состав:		
натрия хлорид, г	3,5	3,5
натрия бикарбонат, г	2,5	—
натрия цитрат, г	—	2,9
калия хлорид, г	1,5	2,5
глюкоза, г	20	10
питьевая вода, л	1	1
Осмолярность, мосм/л	331	260
Натрий, ммоль/л	90	93,9
Калий, ммоль/л	20,1	33,5
Хлор, ммоль/л	62,85	93,5
Бикарбонат, ммоль/л	11,9	—
Цитрат, ммоль/л	—	11,7

уменьшив скорость введения. У детей с врожденной или приобретенной непереносимостью глюкозы может усилиться диарея. В этом случае следует перейти на растворы, не содержащие глюкозы. Могут появиться отеки, пастозность, чрезмерная прибавка массы тела, гипернатриемия. В этом случае необходимо назначать фуросемид в сочетании с верошпироном или препаратами калия.

**Взаимодействие.** Назначение внутрь растворов аминокислот (альвезин или аминон — 10 мл/кг в сутки, разделенные на 6—8 приемов) способствует более быстрому восстановлению массы тела ребенка. Одновременно необходимо производить рациональное питание, без дней голодания. С первого дня больной ребенок должен получать соответствующее возрасту питание в объеме не менее 50% от нормы, дробно. Особенно показано грудное (непастеризованное) молоко. Хорошо сочетать глюкосолан с овощными (без соли) или фруктовыми отварами в соотношении 1:1.

Таблица 35

Средний объем глюкозола (регидрона) в зависимости от степени эксикоза, назначаемый в первые 6 ч

Масса тела, кг	Количество раствора, мл			
	Эксикоз I степени		Эксикоз II степени	
	за 1 ч	за 6 ч	за 1 ч	за 6 ч
5	42	250	66	400
10	83	500	133	800
15	125	750	200	1200
20	167	1000	266	1600
25	208	1250	333	2000

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Глюкозола под названием «Оральная регидратационная смесь» выпускают в виде порошка в пакетиках, содержимое которых растворяют в 1 л питьевой воды перед употреблением.

Оральную регидратацию проводят в 2 этапа: 1) в первые 6 ч назначают объем глюкозо-солевой смеси, который восполняет дефицит воды и солей, возникший до начала терапии; 2) весь последующий период продолжающихся потерь воды и солей с учащенным стулом проводится поддерживающая терапия.

Объем растворов, назначаемый ребенку на I этапе, зависит от степени эксикоза (табл. 35).

**Примечание:** эксикоз I степени — потеря жидкости не более 5% от исходной массы тела; эксикоз II степени — потеря жидкости 6...10% от исходной массы тела.

Количество жидкости для I этапа можно рассчитать по формуле:

$$V = \frac{p \times П \times 10}{6}, \text{ где}$$

V — объем (мл) вводимого за 1 ч раствора; p — масса тела ребенка, кг; П — предполагаемая острая потеря массы тела (%); 10 — коэффициент пропорциональности.

На II этапе регидратации объем назначаемого раствора зависит от потери жидкости со рвотой, испражнениями. Баланс объема потерь жидкости и регидратации контролируют каждые 6 ч с последующей коррекцией. Ориентировочный объем раствора для поддерживающей терапии составляет 80...100 мл/кг массы тела в сутки.

Определенный на 1 ч приема объем раствора наливают в градуированную посуду и дают пить по 1—2 чайные ложки (можно пипеткой) каждые 5...10 мин. При затруднении глотания или отказе от питья жидкость можно вводить через назогастральный зонд капельно. В случае рвоты необходимо сделать паузу на 5...10 мин и затем возобновить регидратацию.

**Коллоидные плазмозаменители.** Различают: а) высокомолекулярные плазмозаменители (молекулярная масса выше 60 000) — поли-

глокин, альбумин; б) среднемолекулярные плазмозаменители (молекулярная масса 10 000...40 000) — реополиглокин, желатиноль, гемодез, полидес (табл. 36); в) низкомолекулярные плазмозаменители (молекулярная масса около 200) — маннит, сорбит (они являются осмодиуретиками и рассмотрены в гл. 9).

**Фармакодинамика.** Высокомолекулярные соединения поддерживают онкотическое давление плазмы крови и этим способствуют сохранению ОЦК.

Среднемолекулярные плазмозаменители тоже поддерживают ОЦК, что увеличивает возврат крови к сердцу, сердечный выброс, артериальное давление. Они улучшают реологические свойства крови и микроциркуляцию, предотвращая сгущение крови, агрегацию ее клеток (тромбоцитов, эритроцитов), образование тромбов. К тому же они сорбируют токсины и яды, способствуют их выведению с мочой.

**Фармакокинетика.** Все препараты названных веществ вводят внутривенно. Высокомолекулярные соединения циркулируют в крови, а средне- и низкомолекулярные — могут попасть во внесклеточную жидкость. Большинство из названных препаратов выводится почками в неизменном виде, но некоторые (например, производные декстрана, желатиноль) частично подвергаются биотрансформации.

Разные препараты отличаются неодинаковой скоростью выведения из организма.

**Показания к применению.** Высокомолекулярные соединения (полиглокин) применяют для увеличения ОЦК в основном при травматическом шоке и при острой постгеморрагической гиповолемии.

Среднемолекулярные плазмозаменители (гемодез, реополиглокин, желатиноль, полидес) назначают для улучшения реологических свойств крови, дезинтоксикационной терапии при острых отравлениях или инфекционных токсикозах, а также для снижения отечности тканей, в частности мозга. В последнем случае они лучше низкомолекулярных плазмозаменителей (сорбита, маннита), так как не проникают через гематоэнцефалический барьер и избегают избыточных количества воды из мозговой ткани.

Еще недавно вливания среднемолекулярных плазмозаменителей (а также 5% раствора альбумина) применяли для лечения новорожденных детей с гипербилирубинемией, так как полагали, что молекулы этих препаратов способствуют связыванию билирубина и его элиминации из организма. Однако альбумин и коллоидные вещества, содержащиеся в гемодезе, реополиглокине (и других среднемолекулярных плазмозаменителях), вместе с сорбируемым билирубином проникают в интерстициальную жидкость тканей, увеличивая интенсивность желтухи, а затем возвращаются обратно в кровь. Они способствуют мобилизации неконъюгированного (с глюкуроновой кислотой) билирубина из мест депонирования, например из жировой ткани, и этим повышают

Состав, физико-химические свойства плазмозаменителей и период их полувыведения из организма

Название препарата, его состав	Физико-химические свойства	$t_{1/2}$ , ч	Однократная доза, мл/кг
<b>Полиглюкин</b> Декстрана 5,5...6,5 г Натрия хлорида 0,85...1 г Спирта этилового 0,3 г Воды апиrogenной до 100 мл	Относительная молекулярная масса (60 000 $\pm$ 10 000) Относительная вязкость 2,8...4 Осмолярность (317 $\pm$ 13) мосм/л pH 4,5...6,5	18...24	15...20
<b>Реополиглюкин</b> Декстрана 10 г Натрия хлорида 0,85 г Спирта этилового 0,3 г Воды апиrogenной до 100 мл	Относительная молекулярная масса 30 000—40 000 Относительная вязкость 4...5,5 Осмолярность (370 $\pm$ 20) мосм/л pH 4...6,5	6...12	10...20
<b>Желатиноль</b> Желатина частично расщепленного 8 г Натрия хлорида 0,9 г Воды апиrogenной до 100 мл	Относительная молекулярная масса 20 000 Относительная вязкость 1,4...3,5 Осмолярность (457 $\pm$ 3,8) мосм/л pH 6,8...7,4	6...8	15...30
<b>Гемодез (исокомпенсан, перистон Н)</b> Поливинилпирролидона 6 г Натрия хлорида 0,55 г Натрия двууглекислого 0,023 г Кальция хлорида 0,05 г Магния хлорида 0,0005 г Калия хлорида 0,042 г Воды апиrogenной до 100 мл	Относительная молекулярная масса (12 600 $\pm$ 27 00) Относительная вязкость 1,5...2,1 Осмолярность (297 $\pm$ 10) мосм/л pH 5,2...7	4...6	10...15
<b>Полидез</b> Поливинилового спирта 3 г Натрия хлорида 0,9 г Воды апиrogenной до 100 мл	Относительная молекулярная масса (10 000 $\pm$ 2000) Относительная вязкость 2,3...2,7 Осмолярность (338 $\pm$ 8) мосм/л pH 5,1...6,1	6...8	10...15

опасность билирубиновой энцефалопатии. К тому же растворы альбумина стабилизируют консервантами, которые занимают места для прочного связывания билирубина. Сказанное объясняет, почему в большинстве стран многие педиатры не применяют ни альбумин, ни плазмозаменители для лечения детей с гипербилирубинемией.

Плазмозаменители (в основном реополиглюкин и в меньшей степени — желатиноль) нельзя применять при травмах черепа, сопровождающихся повышением внутричерепного давления или кровоизлиянием в мозг, так как возможно усугубление названных нарушений. Они противопоказаны при сердечной и почечной недостаточности, а также детям, склонным к тяжелым аллергическим реакциям.

**Нежелательные эффекты.** При быстром вливании плазмозаменителей, обладающих волемическим действием, резко возрастают ОЦК и нагрузка на сердце, что может стать причиной возникновения острой сердечной недостаточности и даже остановки сердца. Поэтому вливания должны быть капельными; лишь при выраженной гиповолемии, сопровождаемой артериальной гипотензией, допустима струйная медленная инфузия.

У новорожденных и детей первых месяцев жизни с еще недостаточной функцией почек

вливание гемодеза может сопровождаться задержкой электролитов, повышением осмотического давления плазмы крови, что, в свою очередь, приводит к обезвоживанию тканей, нарушению функций кишечника.

У некоторых детей вливание обсуждаемых препаратов вызывает аллергические реакции немедленного типа, в том числе снижение артериального давления, сопровождающееся тахикардией, нарушением дыхания и пр. В этих случаях следует немедленно прекратить вливание, ввести в вену 10% раствор кальция глюконата, 20% раствор глюкозы, противогистаминные средства.

Повторные вливания гемодеза у некоторых детей вызывают повреждение структуры и функций лимфатических узлов, печени, затем легких. В лимфатических узлах происходит угнетение функциональных зон, ухудшение показателей неспецифической защиты и приобретенного иммунитета.

**Взаимодействие.** Плазмозаменители нередко сочетают с растворами электролитов. При наличии отеков, например отека мозга, их назначают вместе с мочегонными, особенно быстрого действия — фуросемидом или осмотическими мочегонными. Для ликвидации обезвоживания их применяют вместе с растворами глюкозы, изотоническим раствором натрия хлорида, полными растворами. Есть го-

товый препарат — реоглюман, содержащий, помимо декстрана, осмотическое мочегонное — манийт.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Плазмозаменители обычно вливают в вены предплечья или голени. Если инфузии продолжают больше 2 дней, то их проводят в центральные вены. Для этой цели катетер вводят в подключичные или яремные вены. Для профилактики инфицирования используют систему однократного пользования, сменяя аппарат для капельного введения каждые 12 ч. При времени прекращения капельного введения, перед obturацией, катетер заполняют физиологическим раствором с гепарином. Для предупреждения тромбоза в раствор для инфузии добавляют гепарин из расчета 1 ЕД на 1 мл раствора.

Полиглюкнн (декстраван, экспандекс, макродекс) выпускают во флаконах, содержащих 400 мл раствора. Вводят его внутривенно капельно; при тяжелом шоке — сначала медленно струйно. После первых 10, а затем 30 капель следует сделать перерыв на 3 мин. При отсутствии нежелательных эффектов (нарушения дыхания, сердечно-сосудистой деятельности) трансфузию продолжают. Для дегидратации его не назначают, так как он увеличивает вязкость крови, ухудшает микроциркуляцию.

Гемодез выпускают во флаконах по 100, 200 и 400 мл. Перед употреблением подогревают до температуры тела. Вливают его внутривенно капельно, обычно со скоростью 40—80 капель в минуту. При необходимости вливания производят несколько раз, по 1 вливанию в день.

Полидез выпускают во флаконах по 100, 250 и 450 мл. Вливают его внутривенно капельно, со скоростью 20—40 капель в минуту. Вливания можно повторять 1 раз в день на протяжении 3...5 дней. Гемодез и полидез преимущественно применяют для получения детоксигирующего эффекта. При дегидратации они малоэффективны.

Реополиглюкнн выпускают во флаконах по 400 мл. Необходимое количество препарата (см. табл. 50) внутривенно капельно вливают в течение 30...60 мин. Он вызывает хороший эффект при обезвоживании, так как от его введения возникает волемическое, реологическое и детоксигирующее действие.

Реоглюман выпускают во флаконах по 100, 200 и 400 мл. Вливают внутривенно: начинают с 5—10 капель на протяжении 10...15 мин. После вливания 5—10 капель, а затем 30 капель делают перерыв на 2...3 мин, при отсутствии нежелательных явлений (нарушений дыхания и деятельности сердца) вливают со скоростью 40 капель в минуту.

Желатиноль выпускают во флаконах по 450 мл. Вливают внутривенно, иногда вначале струйно (медленно), а затем капельно со скоростью до 100 капель в минуту. Поскольку он выводится с мочой в неизменном виде, то в моче на фоне лечения может появиться «белок».

## Средства, используемые для нормализации кислотно-основного состояния (КОС).

**Метаболический ацидоз.** Многочисленные причины могут привести к гипоксии и к нарушению КОС у детей. Оказание помощи ребенку прежде всего должно быть направлено на устранение причин возникновения патологии: сердечной, дыхательной недостаточности, нарушений свертывания крови, обезвоживания и пр. Мероприятия, направленные на устранение перечисленных нарушений, несомненно способствуют и нормализации КОС. Однако существуют возможности прямого нормализующего воздействия на КОС.

Кислород. Оксигенотерапия устраняет артериальную гипоксемию. Повышение уровня кислорода в крови и в тканях способствует активизации аэробных процессов, утилизации различных, в том числе недиоксилированных, метаболитов, молочной, пировиноградной, жирных кислот и пр., т.е. к ликвидации не только гипоксии, но и метаболического ацидоза.

**Нежелательные эффекты.** При вдыхании избыточных количеств кислорода развивается гипероксия, приводящая к тяжелым, нередко угрожающим жизни, повреждениям легких, ЦНС, сетчатки глаз.

Гипероксия активизирует свободнорадикальные реакции, в результате образуются и накапливаются в тканях чрезмерные количества перекиси водорода, супероксидный анион, гидроксидный радикал, перекиси липидов в клеточных мембранах, приводящие к повреждению мембран и к гибели клеток.

Особенно опасна гипероксия у новорожденных, подвергшихся длительному воздействию высоких концентраций кислорода при реанимации. Повреждение легких приводит к подавлению синтеза сурфактанта, спадению альвеол, нарушению газообмена. При длительном вдыхании высоких концентраций кислорода может развиться бронхолегочная дисплазия, которая, в зависимости от тяжести патологических изменений, может привести ребенка либо к гибели, либо к длительной и тяжелой патологии легких.

У недоношенных детей (с гестационным возрастом менее 9 мес) гипероксия повреждает мелкие сосуды сетчатки, вызывая их спазм, смежающийся облитерацией артериол и капилляров. Оставшиеся сосуды начинают пролиферировать, вырастают в стекловидное тело, приводят к ретролентальной фиброплазии.

Гипероксия мозга вызывает его повреждение, проявляющееся в судорогах, парезах, параличах, гибели ребенка.

**Режим применения кислорода.** Новорожденным и недоношенным детям предпочтительнее назначать вдыхание газовой смеси, содержащей не больше 30% кислорода. Смесь, содержащую 60% кислорода, можно давать вдыхать ребенку не больше 6...10 ч, 80% — не больше 2...3 ч. Газовая смесь должна быть пропущена через банку Боброва для увлажнения до 80...100% и нагрета по крайней мере до 24°C, а при лечении ребенка, находящегося в кювете, до температуры воздуха в последнем.

Вдыхание кислорода можно производить с

помощью носовых катетеров, маски, палатки. При этом необходимо контролировать уровень кислорода в артериальном крови (но не во вдыхаемом воздухе), чтобы избежать гипоксии. Назначение кислорода с помощью лицевой маски обеспечивает его вдыхание в безопасной концентрации, не превышающей 25%.

При назначении кислорода следует поддерживать проходимость дыхательных путей (особенно у новорожденных). Для этой цели используют ингаляции теплого (30...35°C) щелочного раствора гидрокарбоната натрия (1...2%) или боржома с добавлением глицерина ( $\frac{1}{3}$  —  $\frac{1}{4}$  от общего объема ингалируемой жидкости). Это разжижает слизь, предупреждает спазмание поверхностей бронхов, облегчает прохождение воздуха.

При длительном вдыхании кислорода следует назначать витамин Е — для профилактики повреждений легких, глаз ребенка (см. гл. 3).

Детям, вышедшим из периода новорожденности, кислород назначают в концентрации, не превышающей 40%. Им тоже надо увлажнять и подогревать вдыхаемую газовую смесь.

**Натрия гидрокарбонат.** Диссоциация натрия гидрокарбоната освобождает бикарбонатный анион, связывающий  $H^+$ , превращаясь при этом в угольную кислоту, распаляющуюся затем на воду и выделяемую углекислоту. В результате исчезает ацидоз, возрастает щелочной резерв. Однако это происходит только во внеклеточной жидкости, так как внутрь клеток бикарбонатный анион не проникает.

**Показания к применению.** Натрия гидрокарбонат показан во всех случаях тяжелого метаболического ацидоза. Абсолютным показанием к его применению является терминальное состояние, снижение рН крови ниже 7,2.

Новорожденным, родившимся в гипоксии, его следует вводить (после устранения нарушений дыхания) лишь при наличии у них клинических проявлений тяжелого ацидоза, т. е. детям, у которых либо через 1 мин после рождения показатель по шкале Апгар равен 4 баллам и ниже, либо через 5 мин этот показатель равен 5—6 баллам. У таких детей рН плазмы крови, как правило, ниже 7,25, что сопровождается спазмом сосудов малого круга, подавлением синтеза сурфактанта, спазмом артериол почечных клубочков (при рН ниже 7,1 наступает угнетение деятельности сердца).

При острой легкой гипоксии в родах введения натрия гидрокарбоната не проводят, так как при отсутствии нарушений дыхания и кровообращения ацидоз ликвидируется самостоятельно.

**Нежелательные эффекты.** Осложнения при применении натрия гидрокарбоната чаще отмечают у новорожденных, особенно у недоношенных детей. Их возникновение является следствием задержки натрия в организме детей этого возраста, так как они еще не способны быстро его экскретировать.

Растворы этого препарата характеризуются

высокой осмолярностью: 4% раствор — 952 мосм/л; 7,5% раствор — 1400 мосм/л. При их введении у новорожденного возникают гипернатриемия и повышение осмотического давления плазмы крови. Это повреждает эндотелий сосудов, в том числе сосудов мозга. В результате повышается опасность возникновения внутримозговых или внутримозговых геморрагий, приводящих ребенка либо к гибели, либо к тяжелой инвалидности. У новорожденных, особенно у недоношенных, из-за незрелости гематоэнцефалического барьера, натрий легко проходит в цереброспинальную жидкость, повышает ее осмотическое давление до величины этого давления в плазме крови. В итоге развивается внутримозговое обезвоживание мозга, резко нарушающее его функцию.

**Взаимодействие.** В растворе натрия гидрокарбоната нельзя растворять: кислые вещества (аскорбиновую, никотиновую и прочие кислоты), алкалоиды (атропин, апоморфин, кофеин, теобромин, папаверин и пр.), сердечные гликозиды, соли кальция, тяжелые металлы (железа, меди, цинка), так как происходит либо выпадение осадка, либо гидролиз органических соединений.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Гидрокарбонат натрия выпускают в ампулах, содержащих 20 мл 4% раствора. При приготовлении раствора в аптеке его следует стерилизовать в герметически закупоренном сосуде в течение 12 мин при 120°C.

Для ликвидации метаболического ацидоза 4% раствор вводят внутривенно капельно или струйно (медленно).

Новорожденному вливают в дозе 4...5 мл 4% раствора на 1 кг массы тела. Детям других возрастных групп его назначают в дозе 0,12...0,25 г сухого вещества на 1 кг массы тела или по 5—7 мл 4% раствора на 1 кг массы тела.

Если есть возможность определять КОС у ребенка, то дозу устанавливают в соответствии с ее показателями.

$$\begin{aligned} \text{Количество мл 4\% раствора} &= \\ = BE \times \frac{\text{масса тела ребенка (кг)}}{5 (\text{до года} - 3)}, \end{aligned}$$

где BE — сдвиг буферных оснований, ммоль/л; масса тела — объем внеклеточной жидкости.

5 (3)

**Трисамин (трисбуфер, ТНАМ).** Трисамин — слабое основание, связывающее ион водорода органических кислот, анион которых затем либо биотрансформируется, либо пополняет щелочные резервы (бикарбонат, фосфат и пр.). Вводят его внутривенно либо капельно, либо струйно (медленно).

Трисамин проникает в клетки, поэтому устраняет как вне-, так и внутримозговой ацидоз. Выводится он почками в неизменном виде и может накапливаться при почечной недостаточности. Мочу подщелачивают, что сказывается на диссоциации и реабсорбции слабых оснований и кислот. Кислоты (барбитураты, салицилаты, пенициллины и пр.) хуже

реаборсбируются и скорее выводятся из организма, а основания, напротив, — задерживаются в нем. Выводится препарат медленно, повторные приемы допустимы лишь через 2...3 сут.

**Показания к применению.** Препарат назначают при метаболическом ацидозе любого происхождения (обезвоживание, гипоксия, шок, острый панкреатит и пр.), при лечении острых отравлений слабыми кислотами (барбитурами, салицилатами и пр.).

Противопоказан трисамин при недостаточности выделительной функции почек, а также при нарушениях дыхания.

**Нежелательные эффекты.** При назначении препарата возрастает выведение с мочой ионов натрия, калия, глюкозы. Поэтому обычно трисамин назначают вместе с натрием и калием хлоридами, с глюкозой; новорожденным — только с глюкозой (опасность возникновения гиперсмолярности плазмы крови).

При передозировке трисамин может развиться алкалоз, приводящий к угнетению дыхания и даже к его остановке. Кроме того, у ребенка могут возникнуть гипогликемия, гипотония, тошнота, рвота.

**Взаимодействие.** Трисамин не следует вводить в одном растворе вместе с кислотными веществами, так как возможно выпадение осадка.

**Формы выпуска, дозы и режим применения.** Трисамин выпускают в полиэтиленовых сосудах, содержащих 250 мл 3,66% (0,3М) раствора. Перед употреблением к нему следует добавить (в расчете на 1 л): 1,75 г хлорида натрия; 0,372 г хлорида калия и 5...10% (новорожденным — только 10%) раствор глюкозы в дозе 10...15 мл/кг.

Вводят раствор внутривенно капельно или медленно (струйно). Новорожденным вводят 2...3 мл внутривенно; детям других возрастов — 5 мл/кг в течение часа.

Для более безопасного и адекватного назначения препарата его дозу можно высчитать для ребенка по следующей формуле:

Количество мл 3,66% раствора =  $BE \times \text{масса тела (кг)}$ , где  $BE$  — сдвиг буферных оснований, ммоль/л.

Кокарбоксилаза (см. гл. 3) также может способствовать утилизации лактата и ликвидации ацидоза.

По этому показанию ее вводят одномоментно в дозе 15...20 мг/кг новорожденному; детям старшего возраста — от 100 до 1000 мг.

**Метаболический алкалоз.** Метаболический

алкалоз может быть следствием: потерн кнслых радикалов во время интенсивной рвоты у детей с пилоростенозом, кишечной непроходимостью, с острыми отравлениями и пр.; потерн калия из-за приема мочегонных, глюкокортикоидов (у новорожденных уже через 3...4 дня), дезоксикортикостерона ацетата. Избыточное назначение солей органических кислот (лактата, ацетата), которые в организме подвергаются метаболизму, а фиксированные основания остаются, обуславливая алкалоз. Названная ситуация может быть при операции замещения переливания крови.

Наиболее частой причиной метаболического алкалоза у новорожденных является передозировка натрия гидрокарбоната или задержка гидрокарбоната при гипонатриемии. Алкалоз обычно наблюдают при гиперальдостеронизме и соответствующих синдромах (Конна, Бартера и пр.), при врожденной хлоридной диарее.

Метаболический алкалоз обычно сочетается с внутриклеточным ацидозом и гипокалиемией. При этом у ребенка нарушается функция многих систем и органов, приводя к генерализованным судорогам, гипотонии, нарушению деятельности сердца, выделительной функции почек и пр.

Для ликвидации метаболического алкалоза преимущественно назначают калия хлорид самостоятельно или, что значительно эффективнее, вместе с глюкозой и инсулином в виде поляризующей смеси. Проникая в клетку, калий вытесняет из нее ион водорода и этим ликвидирует в внутриклеточный ацидоз, и внеклеточный алкалоз. Устранению алкалоза способствует и анион хлора препарата.

О дозировании препаратов калия см. выше.

Применяют также введение высоких доз (1000...1500 мг) аскорбиновой кислоты, введение внутрь диакарба по 25...50 мг/кг в сутки.

Есть рекомендации использовать 21,07% раствор аргинина гидрохлорида (в 1 мл его содержится 1 ммоль аргинина) по 0,5...1,5 мл/кг в сутки. Вливание должно быть длительным, капельным. Препарат противопоказан при нарушении выделительной функции почек, так как может возрасти уровень мочевины в крови.

Иногда используют внутривенное капельное вливание 0,1 N раствора кислоты хлористоводородной (в 1 мл содержится 0,1 ммоль). Максимальная доза — 2,5 мл/кг в час.

При назначении перечисленных препаратов необходимо регулярно контролировать КОС ребенка.

## Глава 18. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И МЕРОПРИЯТИЯ, ИСПОЛЪЗУЕМЫЕ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ

Острые отравления — нередкое явление у детей. Они являются причиной тяжелых состояний, представляющих опасность для жизни не только во время самой интоксикации, но и после ее ликвидации.

Каждое отравление ребенка требует немедленного оказания квалифицированной помощи и обязательной госпитализации в специализированное токсикологическое отделение. Если в небольшом городе, поселке, селе нет такого отделения, то ребенка доставляют в приемный покой, где должны быть заранее приготовлены и оборудование, и противоядия, а врачи и медицинский персонал должны быть знакомы с методами оказания немедленной помощи отравившемуся ребенку.

Лечение в специализированных токсикологических отделениях резко снижает летальность детей даже при тяжелых отравлениях, предупреждает возникновеия у них тяжелой последующей патологии.

Отсутствие таких отделений в городе или оказание помощи неопытным врачом, не прошедшим специальной подготовки, в необорудованном приемном покое может способствовать гибели ребенка, даже при сравнительно легком его отравлении.

Отравления детей преимущественно случайны. Возникают они в основном в возрасте от 1 до 3...4 лет, т. е. в период знакомства ребенка с окружающим миром, когда все привлекающее его внимание не только осматривается, ощупывается, но и пробуется на вкус.

Преобладают отравления лекарственными веществами, которыми пользуются родители и другие родственники ребенка. В каждой семье есть свой набор лекарств, и все же наиболее часто отравления возникают от приема широко применяемых в настоящее время психотропиков (нейролептиков или транквилизаторов), спазмолитиков, антигипертензивных, антигистаминных, антиаритмических, бронхолитических, кардиотонических и прочих средств.

Нередко встречаются отравления средствами бытовой химии: пятновыводителями, инсектицидами, дефолдантами, красителями, а также бензином, керосином, антифризами и пр.

Летом нередки случаи отравления ядовитыми растениями (семенами белены, похожими на семена мака; плодами вороньего глаза, похожими на чернику; корневищами вса ядовитого — цикуты, плодами красавки, паслена и пр.), грибами (особенно опасна бледная поганка).

Врачи, работающие в пионерских лагерях, в которых преимущественно отдыхают городские дети, должны быть хорошо ознакомлены с ядовитыми растениями и грибами и информировать о них детей. В санитарной части пионерского лагеря необходимо заранее продумать и организовать все необходимое

для оказания помощи ребенку, отравившемуся ядовитыми растениями и грибами.

За последнее время участились случаи токсикомании, намеренного самоотравления подростков из баловства, стремления испытать что-то необыкновенное. Для этой цели они используют чрезмерные дозы нейролептиков или транквилизаторов, вдыхание паров пятновыводителей (например, «Минутки»), клея («Момент»), содержащих толуол, ацетон, а также вдыхание бензина, керосина; нанесение на поцарапанную поверхность кожи азрозоля «Карбофоса», «Хлорофоса» и пр. При этом возникают тяжелейшие отравления, нередко заканчивающиеся летальным исходом. Препараты, содержащие толуол («Минутка», «Момент»), вызывают состояния, напоминающие эффекты галлюциногена — ЛСД (дизидамида лизергиновой кислоты); они могут привести к психической зависимости и к быстрой деградации личности.

За последнее время обращают внимание на дальнейшие последствия острых отравлений, особенно у ослабленных и часто болеющих детей. Например, при отравлении психотропиками (фенотиазинами, бутирофенонами, алкалоидами раувольфии, бензодиазепинами и пр.) у 75% детей через месяц после острого отравления обнаруживают явления церебрастении (общая вялость, слабость, нарушение сна); они могут сохраняться в ряде случаев до 1,5...2 лет. Почти у 50% детей, по крайней мере в течение месяца, обнаруживают «гипоталамическую» патологию: висцеральные, сосудистые расстройства, нарушения терморегуляции. В посттоксическом периоде в течение месяца у 14% детей обнаруживают явления подкорковых нарушений (непроизвольные движения); у 12% детей — минимальные мозговые дисфункции (нарушения чтения, речи, памяти); у 6% детей — судорожные явления; у 18% — нарушения зрения. Через 3 мес после перенесенного отравления психотропиками у ряда детей обнаруживают локальные тики, энурез, логоневроз. От 2...3 мес до года, а у некоторых детей, перенесших тяжелые отравления, и дольше, сохраняются нарушения функции сердечно-сосудистой системы (изменения ЭКГ, хрупкость капилляров, неформальные вазомоторные реакции и пр.), повышен риск возникновения пневмоний, повторных бронхитов; признаки токсической гепатопатии (у 65% детей), холестаза; дисфункция почечных канальцев (у 40% детей); дисфункция коры надпочечников отмечена через 3...6 мес у 56% детей, перенесших тяжелую форму отравления названными веществами и пр. У таких детей нарушается и физическое развитие (прибавка массы тела, роста), которое можно обнаружить еще через 6 мес в 44% случаев. Возникают даже предложения об откладывании сроков профилактических при-

Таблица 37. Деление лекарственных средств и средств бытовой химии на группы в зависимости от их токсичности; токсические и смертельные дозы (на один прием)

До 50 мг	50...100 мг	100...500 мг	1...5 г	5...20 г	20...50 г	Больше 50 г
Амизин Атропин Дигитоксин Дигитоксин Меркаптофос Резерпин Стрихнин Феналон Цианиды	Амитриптилин Ариян Имизин Метафос Морфин Нибурфин Тнофос Фенамин Фоскарбон Фосфакон	Аймалин Димедрол Дипразин Колени Скополамин Тноридазин Хинидин Циклизин	Амидопирин Баромил Железа сульфат Кислота борная Кислота щавелевая Калия перманганат Ксантина Меперидин Метролин Метаксалон Натрия нитрит Натрия салицилат Натрийсодержащий спирт Трихлорметафос Хинин Хингамин Хлорофос Этаминал-натрий	Барбитал ДЛТ Кислота азотная Кислота соляная Карбомал Ноксирон Парацетамол Трихлорэтилен Фенобарбитал Фтивазил Хлорофос	Дихлорэтан Бензин Керосин 40% раствор этанола (для детей до 3...5 лет) Гексахлорбензол Пергидроль	Метанол 40% раствор этанола (для старшего возраста)

вывод на 3 мес...1 год в зависимости от тяжести пережитого отравления.

Сказанное свидетельствует о необходимости не только своевременной помощи ребенку во время тяжелой интоксикации, но и о необходимости последующего врачебного наблюдения за ним.

Приступая к лечению отравившегося ребенка, врач должен иметь представление о токсичности принятого вещества. Наиболее опасны вещества, у которых смертельная доза составляет всего несколько миллиграммов (табл. 37), но даже те вещества, которые вызывают отравления после приема нескольких граммов, тоже опасны, так как их выпускают в больших дозах.

При оказании экстренной помощи отравившемуся ребенку следует различать 3 группы мероприятий: 1) удаление невоссавшегося яда; 2) удаление воссавшегося яда и 3) поддержание основных функций организма. 1-ю группу мероприятий необходимо провести как можно раньше, при первом же контакте врача (фельдшера) с больным, в любых условиях. 2-ю и 3-ю группы мероприятий необходимо проводить в условиях стационара.

## УДАЛЕНИЕ НЕВОССАВШЕГОСЯ ЯДА

**Удаление яда с кожи и слизистых оболочек.**  
При попадании каплей, брызг токсичных жидкостей ребенка следует немедленно раздеть и обмыть кожу (не растирая!) теплой водой с мылом. Есть и специфические противоядия, нейтрализующие или прекращающие воздействие яда на кожу и всасывание через нее (табл. 38).

При попадании яда на конъюнктиву и роговицу их необходимо промыть теплым физиологическим раствором, молоком (при их отсутствии — просто водой). Процедуру проводить в течение 10...20 мин, неоднократно сменяя жидкость. По окончании процедуры в конъюнктивальный мешок закапать 0,5...1% раствор дикаина (или другого местного анестетика).

При попадании в глаза фосфорорганических соединений (ФОС) промывание необходимо производить 3% раствором гидрокарбоната натрия.

При попадании в глаз кислот или щелочей промывать щелочами или кислотами глаз нельзя (можно еще больше повредить его ткани). Такого ребенка необходимо показать офтальмологу.

**Удаление яда из желудка и кишечника.**  
Это производят путем вызывания рвоты и промывания желудка.

Если ребенок в сознании и только что проглотил яд, особенно в виде таблеток, съел гриб, какие-то ягоды, корни, листья растений и пр., необходимо немедленно вызвать рвоту. Для этой цели можно использовать теплый 5...10% раствор натрия хлорида (2—4 чайные ложки поваренной соли на

Противоядия, применяемые для удаления яда с поверхности тела

Яд	Противоядие для удаления с поверхности тела	Примечание
Карбофос, хлорофос (и другие ФОС)	10...15% раствор нашатырного спирта или 5...6% раствор гидрокарбоната натрия. Вновь обмыть теплой водой с мылом	Происходит гидролиз яда. Спасаящий должен надеть резиновые перчатки
Фенол, крезол	Растительное масло, полиэтиленгликоль	Вазелиновое масло нельзя
Скипидар, бензин, четыреххлористый углерод	Теплая, мыльная вода	Нельзя этиловый спирт!
Белый фосфор	2...3 % раствор сульфата меди	Образуется безопасный $\text{CuP}_2$
Калия перманганат	0,5...1% раствор аскорбиновой кислоты или равные объемы 3% раствора перекиси водорода и 3% раствора уксусной кислоты	Предотвращение образования атомарного кислорода, едкого калия, двуокиси марганца, повреждающих ткани

стакан теплой воды), сироп рвотного корня<sup>1</sup> (от 4...6 до 20 мл на прием). Раствор поваренной соли вызывает рвоту быстро, к тому же возникающее раздражение слизистой оболочки приводит к спазму пилорического сфинктера, что препятствует поступлению яда в кишечник и уменьшает его всасывание. Сироп рвотного корня вызывает эффект через 5...15...20 мин у большинства детей, особенно в возрасте до 3...4 лет (т. е. в возрасте, когда наиболее часто бывает отравления у детей). Апоморфин можно применять только у детей старше 5 лет (в дозе 0,07 мг/кг, т. е. примерно по 0,1...0,25 мл 1% раствора), преимущественно под кожу, реже — внутримышечно. Одновременно следует внутримышечно (в отдельном шприце!) ввести эфедрина гидрохлорид (см. гл. 14), чтобы предотвратить возможное снижение артериального давления.

Рвоту нельзя вызывать: 1) у ребенка, находящегося в бессознательном состоянии, так как у него может быть ослаблен надгортаник, и рвотные массы тогда попадут в дыхательные пути, вызвав их закупорку или последующую аспирационную бронхопневмонию; 2) у ребенка, отравившегося бензином, керосином, скипидаром, кислотами и щелочами, фенолом и другими веществами, раздражающими слизистые оболочки. Во время рвоты капельки этих веществ могут попасть в дыхательные пути и вызвать тяжелые их повреждения, пневмониты, которые и могут стать непосредственной причиной гибели ребенка.

Промывание желудка следует проводить у всех отравившихся детей, даже после рвоты,

так как в складках слизистой оболочки могут остаться разные количества яда, иногда достаточные для возникновения смертельного отравления.

Желудок у детей до 3...4 лет следует промывать теплой (!) водой, чтобы не вызвать охлаждения ребенка и не спровоцировать затем пневмонию. Лучше промывание производить физиологическим раствором или раствором Рингера — Локка, чтобы не нарушить водно-солевой баланс у ребенка. Можно использовать для этой цели реополиглюкин, сорбирующий яд. Ниже представлены приблизительные количества жидкости, необходимые для промывания желудка у детей разного возраста:

Возраст	Количество жидкости на все промывание
Новорожденный	200 мл
До 3 мес	500 мл
До 1 года	1 л
До 5 лет	3...5 л
До 10 лет	6...8 л
Старше 10 лет	8...10 л

Промывные воды, так же как и рвотные массы, следует сохранить для судебно-медицинской экспертизы, чтобы установить, каким ядом произошло отравление. Это необходимо и для более правильного лечения ребенка.

Производя промывание желудка, следует учитывать количество влитой и выведенной жидкости. Количество оставшейся в желудке жидкости не должно превышать 400...500 мл, иначе может развиться водная интоксикация, особенно у ребенка первых лет жизни.

В качестве жидкости для промывания можно использовать растворы различных противоядий, нейтрализующих или инактивирующих яды (табл. 39).

Раствор перманганата калия для промывания желудка должен быть профильтрован; в нем не должно быть даже маленьких кристалликов, иначе они вызовут ожог слизистой оболочки.

<sup>1</sup> Сироп готовят из экстракта рвотного корня, добавляя к одной его части 9 частей сахарного сиропа. Сироп и экстракт должны стоять в разных местах, чтобы при оказании помощи ребенку случайно не использовать экстракт, так как он сам может вызвать интоксикацию.

Таблица 39

Жидкости, применяемые для промывания желудка

При отравлении следующими ядами	Жидкость для промывания
Морфин и его группа*	0,1...0,05% раствор калия перманганата
Никотин	То же
Дистилегликоль	» »
Сульфаниламидные препараты	» »
Кокаин, стрихнин и другие алкалоиды	» »
Фосфор	0,2% раствор сульфата меди
Йод	Болтушка с картофельным крахмалом или пшеничной мукой
Калия перманганат	0,5...1% раствор аскорбиновой кислоты. Раствор: на 2 л воды 1 стакан 3% раствора перекиси водорода и 2 стакана 3% раствора уксусной кислоты
Серебра нитрат	Изотонический раствор хлорида натрия
Щелочи, нашатырный спирт	2% раствор уксусной или лимонной кислоты. Молоко со взболтанными яйцами
Шавелевая кислота	1...2% раствор глюконата или хлорида кальция. Молоко со взболтанным мелом
Кислоты	2% взвесь оксида магния. Молоко со взболтанными яйцами
Метиол*	3% раствор гидрокарбоната натрия
ФОС	То же
Формалин	1% раствор мочевины
Бензол	2% взвесь оксида магния с углем
Бензин, керосин	Вазелиновое масло, затем вода с активированным углем
Скипидар, гексхлоран и другие хлорорганические соединения	Вазелиновое масло, затем 5% раствор гидрокарбоната натрия с углем
Фенол	Растительное масло с белком, затем 10% раствор глицерина с углем, оксидом магния и глюконатом кальция
Ртуть, медь, цинк; таллий, мышьяк	3 ампулы 5% раствора унитиола на стакан воды или изотонического раствора натрия хлорида

\* Обильное промывание через каждые 2...4 ч в течение первых 2 сут.

Взвесь яичного белка готовят в следующей пропорции: 12 яичных белков на 1 л кипяченой воды (или молока), после взбалтывания жидкость должна легко течь.

Молоко можно использовать для промывания желудка, но его нельзя рассматривать как противоядие: оно содержит жиры и способствует, если его оставить в желудке, всасыванию жирорастворимых ядов; оно нейтрализует кислотность желудочного сока, этим ускоряет раскрытие пилорического сфинктера, попадание яда в кишечник и его всасывание. Содержащиеся в молоке белки лишь временно связывают яд, но после переваривания освобождают его. Похожий эффект вызывают и яичные белки.

Молоко и яичные белки можно иногда оставить в желудке после завершения его промывания, если есть уверенность в полном удалении яда.

При отравлении ядами, вызывающими расслабление пилорического сфинктера, например барбитуратами, промывание желудка можно производить лишь вскоре после интоксикации. Когда же есть подозрение (косящие признаки — испроизвольное мочеиспускание, дефекация) на раскрытие названного сфинктера, что обычно возникает через 4...6 ч после приема этих веществ, то промывание производить нельзя! Иначе промывные воды попадут в кишечник, растворят яд, ускорят его всасывание и усугубят интоксикацию. К тому же всасывание обильного количества жидкости увеличит нагрузку на сердце, ухудшит условия его работы. Некоторые яды способны из кровеносного русла вновь поступать в желудок, всасываться и этим длительно поддерживать высокую концентрацию в крови. Для ускорения их выведения из организма необходимо промывание желудка производить повторно, 3—4 раза и даже больше в первые 2 сут интоксикации.

К таким веществам относятся: морфин и алкалоиды его группы, метаквалон, оксирон, амидопирин и ряд других. Для их удаления и производят повторные промывания. Это быстро снижает их уровень в крови и улучшает прогноз ребенка.

Даже самое тщательное промывание желудка не гарантирует полного удаления яда (это показано с помощью рентгеноконтрастных веществ, назначенных перед проведением названного мероприятия). Поэтому при приеме высоких доз токсичных веществ (см. табл. 54) необходимо обязательно назначить активированный уголь, способный сорбировать яд и вместе с ним вывести из организма с фекалиями. Если принят быстро всасывающийся яд (морфин, этанал-натрий, амидопирин и пр.), то активированный уголь должен быть введен еще до промывания желудка (и после него). При всех отравлениях активированный уголь должен быть назначен после промывания. Следует учесть, что разные яды сорбируются углем в разной степени (табл. 40). Поэтому при разных отравлениях необходимо назначать неодинаковые количества активированного

Таблица 40

Процент яда, сорбируемого активированным углем

Сорбируемое вещество	Величина сорбции, %	Сорбируемое вещество	Величина сорбции, %
Ацетилсалициловая кислота	90	Хинидин	44
Фенамин	94	Пропилтиоурацил	33
Колхицин	94	Хинин	32
Дифенин	90	Мепротан	25
Эрготамин	92	Парацетамол	23
Фенобарбитал	86	Бутадион	15
Дигитоксин	66	Железа закисного сульфат	5
Акрихин	58	Хингамин	6
Ноксирон	45		

Таблица 41

Количество воды, необходимое для очищения кишечника у детей разного возраста

Возраст ребенка	Количество воды для очистительной клизмы, мл	Общее количество воды для сифонной клизмы, мл
1...2 мес	30...40	
2...4 мес	60	800...1000
6...9 мес	100...120	1000...1500
9...12 мес	200	1500
2...5 лет	300	2000...5000
6...10 лет	400...500	5000...8000

угля, но лучше всего вводить его в избытке, 30...50 г и больше, даже маленьким детям. Некоторые вещества могут десорбироваться, освобождаясь из связи с поверхности угля. Поэтому после приема угля необходимо ускорить перистальтику кишечника и эвакуацию его содержимого.

При отравлении веществами, участвующими в энтерогепатической циркуляции (дигитоксин, нитрометацин, рифампицин и пр. — см. главу I), необходимо назначать активированный уголь повторно, чтобы связать вновь поступающие в кишечник порции яда.

При отравлении жирорастворимыми ядами перед промыванием желудка в него необходимо ввести вазелиновое масло (3 мл/кг массы тела), оно растворит их в себе и воспрепятствует воздействию капелек яда на слизистые оболочки дыхательных путей.

Для завершения мероприятий по удалению невоссавшегося яда необходимо назначить слабительные и поставить клизму.

В качестве слабительного обычно назначают 15...20% раствор натрия сульфата. Он повышает осмотическое давление в просвете кишечника, этим воспрепятствует всасыванию воды и растворенных в ней веществ. Одновременно повышение осмотического давления

увеличит секрецию клетками слизистой оболочки кишечника холецистокинина, способствующего опорожнению желчного пузыря (и поступлению с желчью содержащегося в ней яда в кишечник) и ускорению перистальтики кишечника.

Магния сульфат в качестве слабительного при отравлениях лучше не применять, так как всасывающийся магний способствует угнетению ЦНС, нарушает проведение нервных импульсов, может ослабить сократительную деятельность сердца, снизит артериальное давление и пр.

При отравлении жирорастворимыми ядами в качестве слабительного применяют вазелиновое масло (3 мл на 1 кг массы тела), оно растворяет яды (керосин, бензин, скипидар, четыреххлористый углерод), но не способствует их всасыванию (в отличие от касторового масла, которое поэтому противопоказано при названных отравлениях!). Клизмы можно производить обычные, но лучше сифонные. Для постановки сифонной клизмы резиновую трубочку (можно желудочный зонд, а для грудных детей — катетер Нелатона) вводят на глубину 15...30 см, присоединяют к ней воронку, наливают в нее воду и повторно поднимают и опускают ее, периодически меняя воду. Необходимое количество воды для постановки клизм представлено в табл. 41.

## УДАЛЕНИЕ ВСОСВШЕГОСЯ ЯДА

При отравлении летучими веществами ребенка прежде всего следует вывести из отравленной атмосферы на чистый воздух. Затем необходимо ввести analeptические средства (кофеин, эфимизол) или назначить вдыхание карбогена для стимуляции дыхания, чтобы увеличить вентиляцию легких и ускорить выведение яда.

При отравлении раздражающими веществами (формалином, нашатырным спиртом, сероводородом, бензином и пр.) для профилактики отека легких больному надо запретить активные движения, согреть его, давать вдыхать кислород (при появлении признаков отека — вместе с пеногасителями — этанолом или антифомсигланом). Кислород надо увлажнять, пропуская через воду в банке Боброва. При отравлении парами нашатырного спирта (или аммиака) кислород следует пропускать через 5...7% раствор уксусной кислоты; при отравлении парами формалина — через разбавленный раствор нашатырного спирта.

**Форсированный диурез** — наиболее доступный каждому врачу метод ускорения элиминации водорастворимых ядов и их метаболитов, если эти вещества плохо связываются с белками плазмы и тканей.

Различают лекарственные и токсические вещества, при отравлении которыми форсирование диуреза начинают еще до появления признаков интоксикации. Это наиболее диализабельные вещества. Различают также вещества,

Показания к форсированному диурезу и методам внепочечного очищения в зависимости от характера яда

1-я группа препаратов	2-я группа препаратов	3-я группа препаратов
Немедленное назначение	Показано при выраженных симптомах отравления	Неэффективен
Анилин Антифризы Борная кислота Метанол Резерпин Соли мышьяка Соли ртути Соли таллия Уксусная эссенция Четыреххлористый углерод Щавелевая кислота Ядовитые грибы Этиленгликоль	Барбитал Бромиды Бромизовал Бромкарбамид Димедрол Мепротан Дипразин Салицилаты Фенамин Фенацетин Фенобарбитал Циклобарбитал Этиловый спирт Хлорорганические соединения	Аминиазин Амитриптилин Атропин Барбитал Снбазон (дiazepam) Дигитоксин Дигоксин Имизин Кодеин Метаквалон Морфин Ниапамид Ноксирон Прозерин Тиопентал-натрий Фосфорорганические соединения Хлорзепид

форсирование диуреза при отравлении которыми начинают лишь при появлении признаков интоксикации, и, наконец, 3-я группа — вещества, плохо диализируемые, поэтому форсированный диурез не ускоряет их элиминацию (табл. 42).

При отравлении слабыми кислотами (барбитуратами, салицилатами и пр.) больному следует вводить натрия гидрокарбонат для ощелачивания мочи, это ускоряет их выведение с мочой. При отравлении же основными веществами (фенотиазинами, мепротаном, бензодиазепинами и пр.) подщелачивать мочу нельзя — это замедлит выведение ядов с мочой.

Метод форсирования диуреза зависит от степени тяжести отравления и от функции почек ребенка.

*При I (легкой) степени тяжести* отравления, когда ребенок может пить, ему следует назначать обильное питье и фуросемид через рот. Количество выпитой воды в течение 8...12 ч должно быть не меньше суточной потребности в жидкости (табл. 43).

*II степень тяжести* требует внутривенного вливания жидкости. Этот способ ее введения производят и в случае, когда ребенок не может или не хочет пить. Начинают с вливания средномолекулярных плазмозаменителей (гемодез, полдез — 10 мл/кг), так как содержащиеся в них полимеры способны связывать яд и затем вместе с ним выводиться с мочой. При отравлении кислотами (барбитуратами, салицилатами, уксусной кислотой и пр.) к вливаемой жидкости добавляют 2...4% раствор натрия гидрокарбоната (200...250 мг/кг). Затем продолжают инфузию 10% раствора глюкозы с добавлением инсулина (1 ЕД на 4...5 г глюкозы). При отравлении центральной действующими

Таблица 43

Суточная потребность в жидкости у детей разного возраста

Возраст	Потребность, мл/кг в сутки	Возраст	Потребность, мл/кг в сутки
3 мес	140	4...6 лет	100
6 мес	130	10 лет	70
9 мес	125	14 лет	40
1...2 года	120		

шим, угнетающими веществами инсулин вводить нельзя, он увеличит попадание яда в ЦНС и усугубит его угнетение. К раствору глюкозы добавляют (равномерно разведя в нем!) калия хлорид (1...1,5 мл 7,5% раствора на каждые 100 мл раствора глюкозы).

За 8...12 ч ребенок должен получить объем жидкости, равный суточной потребности в воде.

*При III степени тяжести* и всех осложненных острых отравлениях дополнительно к водной нагрузке назначают мочегонные.

В этих ситуациях форсирование диуреза проводят в 2 этапа. На I этапе необходимо выявить, нет ли у больного скрытой почечной недостаточности. Вливание жидкости производят в центральные (подключичную или яремную) вены; в мочевого пузыря вставляют постоянный катетер для регистрации количества выводимой мочи. В течение часа (с момента начала лечения) внутривенно вливают гемодез или реополиглюкин — 20 мл/кг и 4% раствор гидрокарбоната натрия. Одновременно регистрируют количество выводимой мочи, ее плотность и, при возможности, концентрацию натрия в моче (табл. 44).

Часовой диурез и относительная плотность мочи при некоторых патологических состояниях у детей

Состояние	Диурез, мл/ч	Относительная плотность мочи	Концентрация натрия в моче
Здоровые дети: 1 год 3...5 лет 6...14 лет	20...25 30...40 50...60	1,005...1,025 1,005...1,025 1,005...1,025	30...70
Гиповолемия, дегидратация, нарушения периферического кровотока	Снижен на 1/3...1/2	Выше 1,025	10...30
Почечная недостаточность (преданурическая фаза)	Снижен на 1/2 и больше	1,001...1,012	Около 50
Гиперволемиа, передозировка жидкости, почечная недостаточность (полнурическая фаза)	Увеличен	1,001...1,005	70...100

Если у ребенка обнаруживают преданурическую фазу почечной недостаточности, то проводить дальше форсированный диурез нельзя!

Если почечной недостаточности нет, то приступают к следующему этапу форсированного диуреза. Вводят осмотические — маннит, сорбит или петлевые — фуросемид — диуретики. Осмотические мочегонные должны быть введены медленно, струйно (2...3 мл в 1 мин) в виде концентрированного (не меньше 15%) раствора в общей дозе 0,5...1 г/кг, иначе мочегонного эффекта не будет. Фуросемид вводят внутривенно в дозе 1...2 мг/кг. Вслед за мочегонными приступают к внутривенному вливанию жидкости, объем которой определяют следующим образом: почасовой объем выводимой мочи + потеря воды путем перспирации (1...1,5 мл/кг·ч). В качестве вливаемой жидкости можно использовать 10% раствор глюкозы с добавлением 7,5% раствора кальция хлорида (1...1,5 мл на 100 мл раствора глюкозы, равномерно разведя в нем!). Потребность в натрии покрывается введенными плазмозаменителями в сочетании с гидрокарбонатом.

Необходим постоянный контроль выводимой жидкости, допустима задержка ее не больше 1,5...2% от массы тела. Часовой диурез ребенка до выхода из состояния интоксикации должен быть в 2—3 раза выше возрастной нормы, а pH мочи не ниже 8...8,5.

Повторное введение диуретиков производят при снижении величины почасового диуреза до нормы на фоне сохраняющейся симптоматики интоксикации, при снижении удельного веса мочи до 1,02 после введения осмотических мочегонных. Повторное вливание гидрокарбоната натрия производят при pH мочи ниже 8.

При IV — терминальной — степени тяжести отравления сначала следует провести мероприятия, направленные на восстановление функции дыхания и кровообращения, а затем проводить форсирование диуреза (как при III степени тяжести).

При проведении форсированного диуреза могут возникнуть осложнения: а) задержка

жидкости в организме, способствующая развитию отека легких; б) обезвоживание из-за несвоевременного вливания жидкости. Для избежания этих осложнений и необходимо постоянно контролировать объем вливаемой жидкости и объем выводимой мочи.

Форсированный диурез противопоказан детям при недостаточности кровообращения, выделительной функции почек и подозрении на начинающийся отек легких.

Заменное переливание крови (ЗПК) показано при отравлении веществами I-й группы, представленных в табл. 45, а также при отравлении атропином, метгемоглобинообразователями (нитриты и пр.), фосфорорганическими ингибиторами холинэстеразы. При отравлении гемолитическими ядами ЗПК используют все реже, так как велика опасность увеличения уровня билирубина в крови.

ЗПК оказывается эффективным лишь тогда, когда его объем превышает в 1,5—2 раза объем крови реципиента (табл. 46).

Удаляют кровь обычно из большой поверхностной вены бедра, в верхней его трети, а вливание производят в периферические вены. Вливание крови не должно быть быстрым, за час объем перелитой крови не должен превышать 250...400 мл. К каждому 500 мл крови следует добавлять 10 мл 10% раствора кальция хлорида, чтобы не возникло гипокальциемии (из-за переливания цитратной крови). Консервированная кровь не должна иметь срок хранения больше 7 дней, так как к этому времени в эритроцитах исчезает 2,3-дифосфоглицерат, обеспечивающий диффузию кислорода в ткани.

ЗПК противопоказано детям со стойкой сердечно-сосудистой недостаточностью.

Перитонеальный диализ используют теперь редко, преимущественно в случаях неэффективности других методов экскреции яда, из-за его связывания с белками плазмы крови, либо при значительной гипотонии. Производят его либо в специализированном отделении, либо при участии реаниматолога.

Для проведения перитонеального диализа используют: а) раствор Рингера с добавлением

Объем циркулирующей крови и ее частей у здоровых детей разного возраста

Возраст, годы	Объем циркулирующей крови, мл/кг	Объем циркулирующей плазмы, мл/кг	Глобулярный объем, мл/кг
1...3	67,5...78,5	40,6...46,6	27...32
4...6	65,3...79,7	44,8...52,2	20,5...27,5
7...9	70,5...88,5	47,5...56,7	23...32
10...14	66,5...83,5	44...54	22,5...29,5

Таблица 46

*Количество жидкости, необходимое для промывания брюшной полости при перитонеальном диализе*

Возраст, годы	Количество жидкости, мл/кг	Количество жидкости при прерывистом диализе, л/сут
До 1 года	100	2...3
1...3	80	3...4
3...5	70	4...5
5...10	60	6...8
Старше 10	40	10...12

к нему глюкозы (70...80 г на 1 л); 6) 5% раствор альбумина (при необходимости ускорить выведение жидкости из организма ребенка). При отравлении слабыми кислотами (барбитуратами, салицилатами и пр.) к жидкости добавляют натрия гидрокарбонат (2 г на 1 л). Для профилактики инфекции к жидкости добавляют антибиотики (ампициллин, клафоран, рифампицин и пр.).

Жидкость, введенную в брюшную полость, оставляют на 45...60 мин; при выведении ее обратно регистрируют объем выведенной жидкости (эти объемы должны быть равными друг другу). Количество жидкости, используемой для перитонеального диализа, зависит от возраста ребенка (см. табл. 46). Необходимость повторного введения жидкости в брюшную полость оценивают индивидуально, в зависимости от состояния больного.

Гемодиализ показан при отравлениях диализуемыми ядами (см. табл. 37 — 1-я и 2-я группы) или при возникновении у ребенка анарической фазы острой почечной недостаточности. Проводить его надо в специализированном отделении. Чем раньше начата эта процедура, тем больше шансов на успех. Консервативное лечение прекращают, если скорость нарастания азотемии превышает 28,5 ммоль/л (40 мг%) в сутки, а уровень калия — 7 ммоль/л. Длительность гемодиализа в первые 24 ч должна быть 12...16 ч. Лучше проводить его не сразу, а периодами не более 3...4 ч. При тяжелых отравлениях гемодиализ продолжают даже после появления возможности форсировать диурез.

**Гемосорбция** — пропускание крови через колонки со специальными сортами актив-

рованного угля или ионообменных смол. Выполняют ее в специализированных отделениях. С помощью гемосорбции эффективно удаляют диализуемые вещества, а также транквилизаторы, антигистаминные средства, плохо удаляемые другими методами.

Эффективность и безопасность гемосорбции зависит от качества активированного угля. Некоторые сорта сорбируют белки плазмы, катионы, тромбоциты, что снижает их эффективность и дает нежелательные эффекты.

**Ускорение биотрансформации ядов в печени.** Для этой цели в основном назначают глюкокортикоиды, преимущественно преднизолон (1...2 мг/кг).

При отравлениях ядами, не угнетающими ЦНС, например витамином D, можно ввести феиобарбитал или зиксорин, которые ускоряют его биотрансформацию в неактивные метаболиты. Улучшают обезвреживающую функцию печени также холина хлорид, пиридоксин, фолиевая кислота, циакокобаламин, кокарбоксилаза, калия оротат, кислота липоевая. Улучшает метаболическую функцию печени и инсулин, но его нельзя рекомендовать при отравлениях центрально действующими ядами, так как он облегчает попадание нейротропных средств в мозг.

## ПРОТИВОЯДЯ

Различают 3 группы противоядий, каждая из которых подлежит детальному рассмотрению.

**I. Антидоты, связывающие яды и способствующие их удалению из организма.** Унитиол. Препарат содержит две сульфгидрильные группы, способные связывать тяжелые металлы (ртуть, висмут, медь, цинк, золото, никель, хром), металлоиды (мышьяк), сердечные гликозиды. Образовавшиеся комплексы с названными веществами хорошо растворяются в воде и выводятся почками. С железом, серебром, свинцом и кадмием он образует нестойкие комплексы, быстро диссоциирующие, поэтому при отравлениях ими унитиол неэффективен. Унитиол хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта и из мышц, поэтому его назначают внутрь, внутримышечно, а при необходимости (при отравлении парами ртути) — интально. Унитиол хорошо проникает во все ткани и жидкости, выводится почками в неизмененном виде.

Выпускают его в ампулах, содержащих 5 мл 5% раствора. Внутри его назначают перед промыванием желудка при отравлении соответствующими ядами. Для этой цели 2—3 ампулы препарата растворяют в стакане воды.

Внутримышечно (глубоко) вводят в первые сутки 3—4 раза в день (через каждые 6...8 ч), на вторые сутки — 2—3 раза, в последующие дни — по 1—2 инъекции в сутки. Лечение может продолжаться до 7 и более дней, до удаления яда из организма.

При введении унитиола необходимо поддерживать или форсировать диурез, чтобы ускорить выведение его комплекса с ядом, и назначить гидрокарбонат натрия для подщелачивания мочи, иначе могут произойти диссоциации комплекса, освобождение металла и повреждение им почечной ткани.

Однократная доза унитиола для детей — 0,5...1 мл 5% раствора на 10 кг массы тела.

Ингаляционно его применяют в таких же дозах и в таком же режиме, как и внутримышечно.

При применении унитиола у ребенка могут развиваться нежелательные эффекты: тошнота, иногда рвота, головная боль, ощущение жжения слизистых оболочек губ, рта, слезотечение, ринорея. При передозировке могут быть судороги. Все перечисленные явления исчезают самостоятельно.

Суцимер, как и унитиол, содержит две сульфгидрильные группы и тоже связывает тяжелые металлы, мышьяк и сердечные гликозиды. В отличие от унитиола он способен связывать не только ртуть и мышьяк, но и свинец, и кадмий, поэтому его и применяют при названных отравлениях. Его принимают внутрь, внутримышечно и в виде аэрозоля. При любом способе введения он хорошо всасывается; максимальная концентрация в крови при приеме внутрь возникает через 30 мин, при введении в мышцу — через 10...15 мин. Выпускают его в таблетках по 0,5 г и во флаконах, содержащих 0,3 г порошка, который растворяют перед употреблением в 6 мл 5% раствора гидрокарбоната натрия, создавая при этом 5% раствор. Таблетки назначают внутрь при легких отравлениях: детям от 2 до 4 лет — по 0,125 г (по  $\frac{1}{4}$  таблетки); от 4 до 8 лет — по 0,25 г (по  $\frac{1}{2}$  таблетки); от 8 до 14 лет — по 0,375 г (по  $\frac{3}{4}$  таблетки) 3 раза в день в течение 7 дней.

При более тяжелых отравлениях его вводят внутримышечно: в 1-й день — 4 инъекции; во 2-й — 3 инъекции; в последующие 5 дней — по 1—2 инъекции.

Детям (на 1 введение) до 1 года вводят 0,35 мл 5% раствора; 1...2 лет — 0,7 мл; 2...4 лет — 1,4 мл; 4...8 лет — 2,8 мл; 8...14 лет — 3...3,5 мл.

При отравлении парами ртути его вводят ингаляционно. Для этой цели готовят раствор 5 мл 10% раствора, разводя его затем в 5% растворе гидрокарбоната натрия. Ингаляции производят 2 раза в день на протяжении 7 дней.

Мекаптид — дитиоловое соединение, ко-

торое проникает в эритроциты, превращается там в дисульфидное соединение, окисляющее попавший и повреждающий их мышьяковистый водород (унитол при этом отравлении противопоказан!), переводя его в малотоксичное вещество, выводимое с мочой.

Выпускают его в ампулах, содержащих 1 мл 40% раствора. Вводят по 1 мл внутримышечно.

Тетацин-кальций — комплексон, образующий плохо диссоциирующие, растворимые в воде соединения со свинцом, железом, цинком, медью, марганцем, ванадием, хромом, а также с ураном, иттрием, цезием и пр.

Вводят его внутрь при попадании яда в желудок, внутривенно капельно; иногда применяют местно.

В основном его используют при лечении хронических отравлений свинцом. Для этих целей его внутривенно вводят 4 раза в сутки, короткими курсами по 4—5 дней, которые повторяют с перерывами в 3...4 дня в течение 1...1,5 мес. Можно назначать и через рот 4—8 раз в сутки (в зависимости от дозы), но при этом эффект развивается медленнее, и свинцовые колики проходят лишь через 7...10 дней. На курс лечения — не больше 20...30 г препарата.

При острых отравлениях перечисленными металлами его применяют редко, только после тщательного удаления яда из желудка: образовавшиеся комплексы легко всасываются из желудочно-кишечного тракта и не препятствуют развитию интоксикации.

Иногда его применяют местно, при лечении ожогов кожи, возникающих от соприкосновения с хромом.

Выпускают тетацин-кальций в таблетках по 0,5 г и в ампулах, содержащих 20 мл 10% раствора.

Внутри его назначают по 0,5 г 4 раза в день или по 0,25 г 8 раз в день, независимо от приема пищи.

Внутривенно его вводят, растворив необходимую дозу в 250...500 мл изотонического раствора натрия хлорида (0,85%) или глюкозы (5%). Однократная доза для ребенка — 15...25 мг/кг, суточная — 30...75 мг/кг. При длительном применении препарата могут развиваться дефицит железа и гипохромная анемия, поэтому в процессе лечения тетацином-кальция необходимо дополнительно назначать препараты железа, дианокобаламины.

Тетацин-кальций противопоказан при почечной недостаточности, нарушениях функции печени.

Пентагин — комплексон, предназначенный для удаления из организма радиоактивного свинца, иттрия, цезия, цинка, смеси продуктов деления урана. Выведение урана, плутония, радия, стронция не ускоряет.

Выпускают его в ампулах, содержащих 5 мл 5% раствора. Вводят его внутривенно медленно. Препарат может вызвать тошноту, рвоту, головокружение, головные боли, боли в конечностях и в груди (может возникнуть нарушение коронарного кровотока).

Однократная доза (для взрослых и подростков) — 0,25 г (5 мл 5% раствора). Инъекции производят через 1...2 дня, курс лечения — 10...20 инъекций.

При введении препарата следует контролировать функцию почек и производить анализы мочи. Препарат противопоказан детям с патологией почек, сопровождающейся артериальной гипертензией, с недостаточностью коронарного кровотока.

Динатриевая соль этилендиаминетрауксусной кислоты (трилон В) образует комплексные соединения с кальцием и другими катионами, снижая их содержание в плазме крови и в тканях. Применяют его при острых отравлениях сердечными гликозидами. Следует подчеркнуть, что при этом снижается не только токсический, но и терапевтический эффект этих средств. Выпускают его в порошке. Перед употреблением готовят раствор из 5% раствора глюкозы. Однократная доза — 70 мг/кг, ее разводят в 500 мл 5% раствора глюкозы, который и вливают внутривенно капельно в течение 3...4 ч. Быстро вводить нельзя, так как из-за интенсиного связывания кальция могут развиться острая гипокальциемия и тетания. Иногда влияние препарата сопровождается чувством жжения во всем теле; оно сохраняется 1...2 ч после окончания вливания, затем проходит. Препарат противопоказан при нарушениях свертывания крови, заболеваниях почек и печени.

Дефероксамин в основном применяют при отравлениях железом, так как он связывает железо; назначают его также при гемосидерозе, так как он извлекает железо из ферритина и гемосидерина (но не из геминных соединений). Появились сообщения об эффективности препарата при хронических отравлениях алюминием (от длительного приема альмагеля).

Выпускают дефероксамин в ампулах, содержащих 0,5 г сухого вещества. Перед употреблением его разводят в воде для инъекций. При остром отравлении железом его назначают внутрь и парентерально. Внутрь его вводят в дозе 5...10 г, растворяя в обычной воде. Для удаления всосавшегося железа его вводят внутримышечно по 1...2 г каждые 3...12 ч, до ликвидации интоксикации. В тяжелых случаях его вводят внутривенно капельно (!) в дозе 15 мг/кг в час, суточная доза не должна превышать 80 мг/кг.

При быстром внутривенном введении может развиваться коллапс. При приеме препарата могут возникнуть аллергические осложнения типа крапивницы, сыпи. При длительном применении возможно помутнение хрусталика.

Пеницилламид (см. гл. 8) применяют при хронических отравлениях медью, свинцом. Для этой цели его вводят внутрь по 1...4 г в день, натощак, давая запивать кислым раствором (с pH около 3) для лучшего сохранения препарата.

Метиленовый синий. Этот препарат в жидкостях организма частично превращается

в лейкометиленовую синь, образуя с ней окислительно-восстановительную систему, переводящую примерно 10% гемоглобина в меттемоглобин. Если меттемоглобина в крови больше 10% (при отравлениях меттемоглобинообразователями), то названная окислительно-восстановительная система переведет часть меттемоглобина обратно в гемоглобин, сохраняя в крови опять-таки 10% меттемоглобина.

Применяют метиленовый синий при отравлениях цианидами, сероводородом и меттемоглобинообразователями (нитритами, анилином, нафталином, сульфаниламидами, резорцином). Меттемоглобин, содержащий трехвалентное железо, связывает цианиды (или сероводород), извлекая их из тканей и освобождая этим тканевые дыхательные ферменты. В результате восстанавливается тканевое дыхание. Постепенно освобождающиеся из связи с меттемоглобином цианиды обезвреживаются в печени, превращаясь в безопасные роданиды; для ускорения этого процесса вводят тиосульфат натрия (см. ниже).

Для лечения отравлений метиленовый синий выпускают в виде 1% раствора и в виде «хромосмона» — в ампулах, содержащих 20 или 50 мл 1% раствора метиленового синего в 25% растворе глюкозы.

В экстренных случаях его вводят внутривенно в виде 1% раствора или хромосмона в дозе 20...50...100 мл (в зависимости от возраста). Глюкоза также способствует инаktivации цианидов. В менее экстренных случаях, например при отравлении лавровишней, метиленовый синий вводят через рот в той же дозе каждые 4 ч, до исчезновения интоксикации.

Амилнитрит тоже образует меттемоглобин, поэтому и его применяют при отравлениях цианидами и сероводородом, но только у детей старше 5 лет. 1—2 капли препарата наиосят на ватку и дают вдыхать. Ребенок должен при этом лежать, так как нитрит вызывает расширение сосудов, артериальное и венозное давление может упасть. В положении стоя вдыхание препарата может привести к ортостатическому коллапсу.

II. Антидоты, ускоряющие биотрансформацию яда в нетоксичные метаболиты. Тиосульфат натрия применяют при отравлениях цианидами. Он способствует их превращению в печени в относительно безопасные роданиды, выводимые с мочой. Поскольку этот процесс происходит медленно, то для сохранения жизни человека сначала вводят меттемоглобинообразователи, извлекающие цианиды из тканей (метиленовый синий). Выпускают натрия тиосульфат в ампулах, содержащих 5; 10 и 50 мл 30% раствора.

Вводят его внутривенно по 10...50 мл в зависимости от возраста.

Спирт этиловый используют при отравлении метанолом. Этанол реагирует с алкоголдегидрогеназой и препятствует ее действию на метиловый спирт, предотвращая образование из него формальдегида, ответственного за развитие у отравившегося ацидоза и не-

Яд	Антидот	Путь введения	Однократная доза антидота
Адрениалин	Феитоламиин + + аиаприлии	Виутривеиио Виутривеиио	2...3 мг/кг 0,02 мг/кг
Атропин	Верапамил Физостигмин	Виутривеиио Виутримышеиио Под кожу	5 мкг/(кг·мин) 0,1 мг (до 1 года) 0,2 мг (2...4 года) 0,5 мг (5...7 лет) 1 мг (8...10 лет) 2 мг (старше 10 лет)
	Галаитамиин	Виутримышеиио Под кожу	0,2...0,5 мг (до 1 года) 1...2 мг (2...4 года) 3...4 мг (5...7 лет) 4...5 мг (8...10 лет) 5...10 мг (старше 10 лет)
	Прозерии	Под кожу	В мл 0,05% раствора: 0,1 мл на год жизни (до 7 лет) 0,6 мл (8...10 лет) 0,75 мл (старше 10 лет)
Аиаприлии (и другие β- адренолитики)	Строфангии	Виутривеиио в 5% растворе глюкозы	0,05% раствор: 0,1 мл (до 4 лет) 0,2 мл (5...7 лет) 0,25 мл (8...10 лет) 0,5 мл (старше 10 лет)
	Атропии	Виутривеиио	0,1% раствор 0,05 мл на год жизни, максимум — 0,5 мл
	Орципреаалии	Виутривеиио ка- пельио	0,005...0,02 мг/(кг·ч)
	Глюкагои	Виутривеиио в 5% растворе глюкозы капельио	0,075...0,15 мг/(м <sup>2</sup> ·мин)
	Дофамин	Виутривеиио ка- пельио	5...10 мкг/(кг·мин)
Безидиазепии, трицик- лические аи- тидепрессан- ты	Физостигмин	Виутримышеиио	См. «Атропии»
Морфин (и дру- гие наркоти- ческие аиаль- гетики)	Налорфин, иалоксон	Под кожу Виутримышеиио	0,1...0,2 мг (до 1 года) 0,5...1 мг на год жизни (с 2 до 10 лет) 10 мг (старше 10 лет)
Строфангии (и другие серд- ечные гли- козиды)	Дифенин*	Через рот (суточия доза в 2—4 прие- ма)	10 мг/кг (детям с массой тела 10...20 кг) 6 мг/кг (детям с массой тела 30 кг и больше)
		Виутривеиио (в виде иаатриевой соли) в течение 2...5 мин	2...5 мг/кг
	Уинтиол Трилои Б Аиаприлии** Верапамил** Атропии	См. стр. 272 См. стр. 274 Виутривеиио Виутривеиио Виутривеиио	2...10 мг/кг 0,1...0,2 мг/кг См. «Аиаприлии»
Мускарин (со- держашийся в мухоморе) ФОС	Атропии	Виутримышеиио	Легкое отравление: 0,2...0,4 мг (до 1 года) 0,5...0,6 мг (от 1 до 4 лет) 0,6...0,8 мг (4...7 лет) 0,9...1,2 мг (7...10 лет) 1,2...2 мг (старше 10 лет). Атропинизацию поддерживают пов- торением инъекций каждые 30 мин... 4 ч на протяжении 1...2 сут.

Яд	Антидот	Путь введения	Однократная доза антидота
		Внутривенно	Отравление средней тяжести: дозу удвоить; повторные введения в первые часы производят через 15 мин. Тяжелое отравление: доза в 2...4 раза больше рекомендуемой для легкого отравления. Повторные введения (внутримышечно) — каждые 5...8 мин до состояния ператропинизации (расширенные зрачки, покраснение кожи), поддерживаемой 3...4 сут 1...3 мг/кг. Повторные введения — через 1...2 ч, до исчезновения фасцикуляций 10...20 мг/кг. Повторные введения — через 30...40 мин, до прекращения фасцикуляций
	Дипироксим	Внутривенно в растворе глюкозы или внутримышечно	
	Изонитрозин	Внутримышечно	

\* При нетяжелых и средней тяжести отравлениях.

\*\* При желудочковых экстрасистолах, опасности появления желудочковой тахикардии и фибрилляции.

обратимой утраты зрения. Детям старшего возраста этанол назначают в дозе 0,5 мл/кг.

III. Антидоты — фармакологические антагонисты (табл. 47).

### ПОДДЕРЖАНИЕ ЖИЗНЕОБЕСПЕЧИВАЮЩИХ ФУНКЦИЙ ОРГАНИЗМА

**Устранение нарушений дыхания.** При остановке дыхания прежде всего необходимо удалить содержимое из полости рта и глотки (возможно, было попадание содержимого желудка путем регургитации). Затем последовательно осуществляют: искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) рот в рот или с помощью мешка через маску; оксигенотерапию; интубацию трахеи; ИВЛ — через интубационный аппарат — газовой смесью, содержащей 40 % кислорода (при раздувании желудка газом в него следует ввести зонд). Если остановка дыхания — следствие отравления морфином, то следует ввести налофрин. Аналептики противопоказаны.

**Поддержание проходимости дыхательных путей.** У больного в сознании надо вызывать кашлевой рефлекс, раздражая область надгортанника катетером, введенным через нос.

При вязкой мокроте или малом ее количестве показаны ингаляции теплого 2 % раствора натрия хлорида или 3 % раствора натрия гидрокарбоната. При густой мокроте назначают ингаляции ацетилцистеина (2,5...3 мл 5 или 10 % раствора 1—2 раза в день), трипсина (10 мг растворяют в 2...3 мл изотонического раствора натрия хлорида; после ингаляции желательно удалить путем отсасывания остатки вещества из дыхательных путей). В состав аэрозолей включают спазмолитические сред-

ства (зуфиллин, салбутамол — см. гл. 9). Ингаляции фермента производят после вдыхания щелочного раствора; по окончании ингаляции следует ингалировать антибиотики.

При коматозном состоянии у больного, лежащего на боку, периодически отсасывают содержимое носоглотки (в нем надо определить микрофлору и ее чувствительность к антибиотикам).

Для ликвидации тяжелого ларингоспазма (при попадании в дыхательные пути раздражающих веществ) приходится вводить внутривенно миорелаксанты типа дитилина — листеина (3 мг/кг — детям до 4 лет и 2 мг/кг — детям, начиная с 5 лет) и переводить их на ИВЛ.

**Аналептики** (кофеин, бемегрид, кордиамин, этимизол) показаны: при умеренном угнетении ЦНС у больного, у которого было тщательно проведено удаление яда из желудочно-кишечного тракта, что исключает дальнейшее его всасывание и угнетение состояния. Аналептики могут быть применены при отравлении ингаляционными ядами, в частности угарным газом, для ускорения их выведения из организма.

При тяжелом угнетении ЦНС (урежении, уменьшении объема вентиляции, появлении цианоза, повышении содержания углекислоты и снижении уровня кислорода в крови) аналептики противопоказаны. Их нельзя применять и у больного с угнетением ЦНС, развившимся при отравлении судорожными ядами.

**Нарушение функций сердечно-сосудистой системы. Остановка сердца.** Немедленное выполнение закрытого массажа сердца в сочетании с ИВЛ в соотношении 3:1—4:1 в зависимости от возраста. Если деятельность сердца не восстанавливается, то в полость сердца

(прокол в четвертом — пятом межреберье у грудины слева) вводят 0,1% раствор адреналина гидрохлорида и 0,1% раствор атропина сульфата (по 0,05 мл на 1 год жизни ребенка) с 10% раствором кальция хлорида (0,3-0,5 мл на год жизни) и продолжают массаж сердца.

При подозрении на фибрилляцию желудочков проводят дефибрилляцию с помощью импульсного дефибриллятора ИД-1-ВЭИ.

**Сердечная недостаточность** (см. гл. 9). Отек легких. У больного необходимо ликвидировать гипоксию и отек. Для этой цели прежде всего надо поддерживать проходимость дыхательных путей: отсасывать ротовую жидкость, применять противовспенивающие средства. К этим средствам относят спирт этиловый (этанол) и антифомсилан. Этанол добавляют в воду, находящуюся в банке Боброва (10 мл 30-40% раствора), через которую пропускают ингалируемый кислород. Антифомсилан применяют либо в виде аэрозоля, либо инстиллируют по 2-3 капли в дыхательные пути ребенка.

При прогрессировании гипоксии больного переводят на ИВЛ с положительным давлением на выдохе до 5-8 см вод. ст.

Больному вводят ганглиоблокаторы для расширения вен, снижения преднагрузки, давления в сосудах малого круга, трансфузии жидкости в альвеолы. Оптимальные дозы для детей 1-3 лет: бензогексония — 0,5-1,5 мг/кг, пентамина — 1-3 мг/кг; для детей старше 3 лет: бензогексония — 0,25-0,5 мг/кг, пентамина — 0,5-1 мг/кг.

Одновременно внутривенно необходимо ввести фуросемид (лазикс) 2-4 мг/кг. Он тоже расширяет сосуды, особенно вены, снижает преднагрузку на сердце и, увеличивая диурез, уменьшает объем циркулирующей крови. Осмотические диуретики при отеке легких, возникшем из-за сердечной недостаточности, противопоказаны: они увеличат объем циркулирующей крови, т.е. нагрузку на сердце. Эти диуретики допустимы лишь при отеке легких, возникшем из-за отравления ядами, повреждающими легочную паренхиму (безин, керосин, скипидар).

Для ограничения трансфузии жидкости в альвеолы можно вводить препараты альбумина в концентрации не больше 10% и в дозе не больше 0,5 г на 1 кг. Для ограничения проницаемости сосудов вводят также преднизолон (1-2 мг/кг), кальция глюконат, аскорбиновую кислоту, рутин, иногда антигистаминные препараты типа димедрола в обычных дозах.

**Острая сосудистая недостаточность.** Может быть результатом нарушения центральной регуляции сосудистого тонуса (резерпин, аминазин, трихлорэтические антидепрессанты, бензодиазепины и пр.), токсического воздействия на сосудистую стенку (нитриты, амидопирин, препараты железа, мышьяка и пр.), гипоксии, ацидоза, снижения объема циркулирующей крови (из-за рвоты, поноса), снижения секреции кортикостероидов и пр. Поэтому лечение должно быть направлено на ликвидацию перечисленных причин. Если причина

неясна, то устранение сосудистого коллапса производят по следующей схеме.

Начинают с внутривенного введения преднизолона гидрохлорида (1-2 мг/кг) или гидрокортизона ацетата (5-10 мг/кг). Затем внутривенно вливают плазму или высокомолекулярные плазмозаменители (см. гл. 17). Эффективность лечения регистрируют по нормализации артериального и венозного давления и по увеличению выведения мочи. При нормальном артериальном давлении и объеме циркулирующей крови у детей младшего возраста диурез должен быть не ниже 20-40 мл в час, а у детей старше 5 лет — не менее 50 мл в час. Если диурез при нормальной гемодинамике и гидратации меньше названных величин, возможно присоединение почечной недостаточности.

При сохранении артериальной гипотонии приступают к вливанию сосудосуживающих средств: норадrenalина, метазона и в наиболее тяжелых случаях — ангиотензинамида. Все эти препараты вводят внутривенно капельно, дозируют их индивидуально, в соответствии с изменениями артериального давления. Никогда не следует добиваться повышения давления выше нормы, лучше доводить его до субнормальных величин, чтобы избежать возможного спазма сосудов почек и прекапиллярных сфинктеров, возникновения централизации кровообращения.

Перед вливанием приготавливают следующие растворы: 2 ампулы 0,1% раствора норадrenalина гидротартрата или 1% раствора метазона разводят в 500 мл 5% раствора глюкозы. Ангиотензинамида 0,5 мг растворяют в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида (0,85%) или глюкозы (5%).

Если у больного уже возникла централизация кровообращения (холодная, потная, цианотичная кожа, расширенные зрачки и пр.), то одновременно следует ввести ганглиоблокаторы — бензогексоний или пентамин (дозы см. гл. 9). Центральные сосудосуживающие средства (кофеин, кордиамин и пр.) при отравлениях обычно малоэффективны.

Эфедрин и адреналин при коллапсе, возникшем при отравлениях безинном, керосином, скипидаром, противопоказаны, так как они могут спровоцировать аритмию сердечной деятельности, в том числе фибрилляцию желудочков.

При сохраняющейся артериальной гипотонии производят повторные введения норадrenalина или метазона на фоне введения кортикостероидов и ганглиоблокаторов. Одновременно необходимо вводить гидрокарбонат натрия или трисамин (см. гл. 17) для ликвидации ацидоза.

Больному в состоянии длительной артериальной гипотонии следует назначать препараты, нормализующие метаболизм: глюкозу, инсулин (если отравление не вызвано центрально угнетающими веществами!), аскорбиновую кислоту, кокарбоксилазу, пиридоксин, аденозинтрифосфорную кислоту (АТФ), липовую кислоту и пр.

Если у ребенка возникла артериальная ги-

*Средства, применяемые для устранения повышенной возбудимости, судорог и угнетения ЦНС при отравлении веществами сложного действия*

Яд	Вещества для устранения		Противопоказания
	повышенной возбудимости, судорог	угнетения ЦНС	
Аминазин	Натрия оксипутират	Фенамин	Сибазон, центральные аналептики
Атропин	Магния сульфат, натрия оксипутират, хлоралгидрат	Эфедрин	
Амидопириин	Любые противосудорожные средства, миорелаксанты	Этимизол	Кофеин, каразол, кордиамин, карбоген
Беллоид		Эфедрин, бемеград	Вещества, угнетающие ЦНС, другие аналептики
Димедрол	Натрия оксипутират, фенобарбитал	Эфедрин	Аминазин и его группа; аналептики
Имизин	Закись азота, фенобарбитал	Физостигмин	Хинидин, новокаиномид, аналептики
Морфин	Фенобарбитал	Налорфин, этимизол	Кофеин, каразол, бемеград, карбоген
Безодиазепины	Натрия оксипутират	Физостигмин	Аналептики
ФОС	Барбитураты, седуксен, магния сульфат		Морфин, фенотиазины, аналептики
ХОС	Любые противосудорожные средства	Цититон, лобелин	Морфин, адреналин, бемеград

потония III степени (т. е. давление снижено на 30...50% от возрастной нормы), то его следует перевести на ИВЛ.

**Судороги** при отравлениях могут быть следствием гипоксии или действия на ЦНС судорожных ядов (амидопирина, ФОС, атропина, болиголова, камфоры, акрихина и м. др.). Для их ликвидации необходимо одновременное проведение мер по устранению дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности и введению противосудорожных средств.

Обычно начинают с внутривенного (или внутримышечного) введения 0,5% раствора сибазона (седуксена — реланиума) в дозе 0,3...0,5 мг/кг. Можно использовать оксипутират натрия (γ-оксимасляную кислоту — ГОМК) внутримышечно или внутривенно в дозе 100...150 мг/кг. Оба препарата хороши тем, что мало угнетают дыхание, а ГОМК к тому же способствует выживанию тканей в условиях гипоксии.

Барбитураты быстрого действия тоже купируют судороги, но они опасны, так как выражено угнетают дыхание. При необходимости гексенал вводят ректально (10% раствор по 0,5 мл/кг), внутримышечно (5% раствор по 0,5 мл/кг) или медленно внутривенно (1% раствор до получения эффекта, но не больше 15 мг/кг) после предварительного введения атропина сульфата.

Если судороги вызваны стрихнином, то в качестве противосудорожного средства следует выбрать ингаляционное вещество (фторотан, закись азота), чтобы не спровоцировать инъек-

цией судорожный (может быть смертельный) приступ.

Целый ряд ядов вызывает одновременно и угнетение ЦНС, и судороги. В этих случаях надо устранить судороги, не усугубляя угнетение ЦНС, и ликвидировать угнетение дыхания, не назначая аналептики (табл. 48).

После исчезновения симптомов интоксикации, но при сохранении повышенной возбудимости ребенка и его склонности к судорогам, можно назначать внутрь фенобарбитал: сначала 15 мг/кг; через 12 ч детям до 1 года — 5 мг/кг, детям старше 1 года — 3 мг/кг, а дальше, при необходимости, по 3 мг/кг 1 раз в сутки.

**Отек мозга** при отравлениях обычно является следствием тяжелой гипоксии, поэтому для его ликвидации прежде всего следует устранить гипоксию, т. е. нарушение дыхания и сердечно-сосудистой деятельности. Одновременно необходимо путем гипервентиляции вывести избыток углекислоты (до  $P_{aCO_2}$  2,5...3 кПа, 28...30 мм рт. ст., но не ниже), расширяющей сосуды мозга и способствующей трансудации жидкости; устранить гипоксию оксигенотерапией; ликвидировать ацидоз, гипогликемию, затруднения оттока крови из вен мозга (наблюдаемые при дыхании с положительным давлением на выдохе, повышении сопротивления в дыхательных путях), гиперволемию. Последнюю лучше всего ликвидирует фуросемид (внутривенно 1...3 мг/кг), к тому же он расширяет вены мозга, способствуя отсасыванию излишней жидкости из ткани мозга.

Для ликвидации отека мозга можно использовать глицерин, не только способствующий оттоку отечной жидкости из мозга, но и улучшающий метаболические процессы в нем (синтез АТФ, активный транспорт аминокислот, глюкозы, утилизацию свободных жирных кислот, освобождающихся в участках ишемии мозга и пр.). Медленное (1,5 мл в 1 мин) внутривенное введение 20% раствора глицерина, содержащего 0,45% натрия хлорида, снижает внутричерепное давление у детей через 10...20 мин. Однократная доза глицерина — 1 г на 1 кг массы тела. При лечении больных детей с отеком мозга широко применяют дексаметазон, витамин Е, фенобарбитал, защищающие мембраны от повреждающего действия различных метаболитов, в том числе свободных радикалов кислорода.

Введение веществ, повышающих онкотическое (10...15% раствора альбумина) или осмотическое (маннит) давление, может помогать отсасыванию отечной жидкости из мозговой ткани, но они одновременно увеличивают объем циркулирующей крови, что при нарушении ауторегуляции мозговых сосудов (при тяжелой гипоксии) увеличивает мозговой кровоток, а это способствует трансудации жидкости в мозг. Поэтому введение фуросемида более эффективно.

**Гипертермия** у детей при отравлениях преимущественно является следствием гипоксии, а также обезвоживания, реже — следствием непосредственного влияния яда на теплопродукцию.

Для ликвидации гипертермии прежде всего необходимо устранить гипоксию и обезвоживание. Одновременно можно провести физическое охлаждение ребенка (холодные обертывания, пузыри со льдом на голову, бутылки с холодной водой на область крупных сосудов, направление струи воздуха от вентилятора и пр.) и назначить жаропонижающее — 50% раствор анальгина по 0,1 мл на год жизни ребенку внутривенно или внутримышечно, хорошо вместе с сосудорасширяющими средствами (бензогексониум, папаверин, дибазол), увеличивающими теплоотдачу. В более тяжелых случаях назначают дипразин (пипольфен) или проперидол, которые не только увеличат теплоотдачу, но одновременно снизят теплопродукцию, успокоят ребенка. Следует только учесть, что они снижают артериальное давление. Поэтому при отравлениях, характеризующихся артериальной гипотензией, они опасны.

**Острая печеночная недостаточность.** Она может быть результатом прямого токсического действия яда на печень. Особенно опасны в этом отношении четыреххлористый углерод и другие хлорорганические соединения (ХОС), этиленгликоль, бледная поганка, мышьяк, фосфор, тетрациклины и пр. Нарушение функций печени могут быть и следствием ее гипоксии при нарушениях дыхания и кровообращения у ребенка. Особенно повреждается печень у детей, ранее перенесших гепатит, тяжелые желудочно-кишечные заболевания, а также у детей с гипотрофиями, анемиями.

Защиту печени начинают до появления признаков ее повреждения. Ребенку следует вводить глюкозу (20% раствор по 20...30 мл/кг в сутки) с инсулином (1 ЕД на 5...10 г глюкозы). Это увеличит содержание гликогена в печени и улучшит ее функцию. Введениями преднизолона (2...3 мг/кг при не очень тяжелом повреждении печени и до 10 мг/кг — при печеночной коме) каждые 4...6 ч в острый период можно предотвратить распространение повреждения в печени, активировать ее синтетическую и обезвреживающую функцию.

Одновременно больному ребенку следует назначать: для связывания аммиака — глутаминовую кислоту, ежедневно внутривенно по 1...3 г; желатинно 5% раствор аргинина — 2...5 г (по 0,2 мг/кг); для предотвращения жировой дегенерации печени: холина хлорид по 1...2 г 2 раза в день (можно добавлять в капельницу с раствором глюкозы), цианокобаламины, пангамовую кислоту, липамид; для улучшения метаболических процессов в печени: тиамины, рибофлавин, фолиевую кислоту; для подавления образования аммиака в кишечнике — антибиотик внутрь, например гентамицин. Очень важно поддерживать нормальное содержание альбумина в крови его вливанием (10% раствор по 1 г) вместе с сорбитом (20% раствор по 5 мл/кг) — оба через сутки, в течение 1...2 нед. Аскорбиновая кислота уменьшит проницаемость сосудов. Очень важно соблюдать диету — она должна быть такой же, как при лечении гепатита.

**Острая почечная недостаточность** преимущественно возникает при отравлении нефротоксическими ядами (препаратами ртути, хрома, мышьяка, четыреххлористым углеродом, формальном, скипидаром, бледной поганкой), а также гемолитическими ядами (анилином, уксусной кислотой, викасолом и пр.). Нарушение функций почек может развиваться и в результате длительной артериальной гипотонии, вызванной веществами, угнетающими ЦНС, или гипотензивными средствами. В последнем случае надо немедленно восстановить артериальное давление путем введения плазмы или плазмозаменителей, а при необходимости — сосудосуживающих средств. Если гипотония была следствием шока или плазморагии (при отравлениях железом, медью, цинком, кислотами, щелочами и др.), то сосудосуживающие средства вводить нельзя, так как при названной патологии и без того регистрируют стойкое сужение почечных артерий. Таким детям, напротив, нужны препараты, улучшающие почечный кровоток (зуфиллин).

Преимущественно при отравлениях поражаются каналы почек. Клинически в почечной недостаточности различают 3 стадии: скрытую, олигоанурическую и полиурическую; каждая из них требует специального лечения.

В I стадию следует вводить при необходимости противоядия (универсальное при отравлении ртутью и пр.), ликвидировать артериальную гипотонию; поддерживать адекватный почечный кровоток путем вливания плазмы, плазмо-

*Наиболее часто встречающиеся отравления и их лечение  
(после или одновременно с удалением яда из организма)*

Вещество	Симптоматика	Лечение
Амидопирии	Рвота. Судороги — клонические или тонические с последующим угнетением ЦНС. Изо рта — слюзы, часто пенящаяся. Цианоз. Падение артериального давления, увеличение частоты сердечных сокращений; аритмии. Угнетение функций почек, снижение диуреза. Нередко — отек легких	Вливание низкомолекулярных плазмозаменителей, раствора глюкозы. Форсирование диуреза, при необходимости ЗПК. Для устранения судорог — оксифурилат натрия, сибазон, тиопентал и другие противосудорожные средства. В тяжелых случаях — на фоне управляемого дыхания — мнорелаксанты. Оксигенотерапия. Допустим этимизол (при угнетении ЦНС). Вливания иорадrenalина гидротартрата или мезатона
Производные фенотиазина (амиазины, пропразин, левомерпромазин, этаперазин, трифтазин и пр.)	Нарастающее угнетение ЦНС: слабость, головокружение, сонливость, сон, расслабление скелетных мышц. На этом фоне повышенная реакция на громкие звуки, прикосновение, яркий свет; появление спастичности конечностей, карпопедальный спазм, атетозоподобные движения, клонические или тонические судороги, расширение зрачков со сниженной реакцией на свет, сухость слизистых оболочек. Угнетение дыхания, кома. Ослабление сокращений сердца (нередко до появления других симптомов), аритмии, тахикардия, экстрасистолы, АВ-блок; падение артериального давления. Аллергические реакции (отек подкожной клетчатки). Ортостатический коллапс	Промывание желудка не позднее 6 ч после отравления. Повторный прием активированного угля. Форсированный диурез. Гемосорбция и гемодиализ малоэффективны. Больной должен быть в горизонтальном положении. Для борьбы с сердечной недостаточностью — строфантин. При гипотонии — иорадrenalина гидротартрат или мезатон; в тяжелых случаях — ангиотензинамид (адrenalин и эфедрин нельзя: произойдет извращение реакции и дальнейшее падение артериального давления). При угнетении ЦНС — физостигмина. При угнетении дыхания — оксигенотерапия, ИВЛ. При судорогах оксифурилат натрия (в сниженной дозе, так как на фоне нейролептиков его эффект усилен)
Антидепрессанты (имизин, имипрамин, амитриптилин, ипралзид и пр.)	Приступы клонических и тонических судорог, чередующиеся с периодами глубокого угнетения ЦНС, кома. Одышка, апноэ, цианоз. Гипертермия. Падение артериального давления (вначале может быть его подъем). Нарушения деятельности сердца: предсердия и желудочковая тахикардия; нарушения проводимости. Расширение зрачков, сухость слизистых оболочек	Повторное введение активированного угля, холестирамина (для прерывания энтерогепатической циркуляции). Оксигенотерапия, ИВЛ. Устранение судорог ингаляционными средствами. Переливание плазмы или плазмозаменителей; вливание ангиотензинамида, но не иорадrenalина (на него реакции нет). Физостигмин для устранения холинергических эффектов. Пинидол, строфантин для нормализации деятельности сердца. Физическое охлаждение.
Ацетилсалициловая кислота и ее производные (натрий салицилат, салициламид, метилсалицилат)	Рвота, рвотные массы постепенно приобретают вид кофейной гущи. Гипервентиляция, приводящая к алкалозу у старших детей. В младшем возрасте алкалоза нет; напротив, быстро нарастает метаболический ацидоз. Повышение гликемии сопровождается гипергликемией. Гипертермия, покраснение кожи, чрезмерное потоотделение. Присоединение поноса со следами крови, потеря калов. Шум в ушах, нарушения слуха, спутанность сознания, галлюцинации, потеря сознания, гиперрефлексия, судороги	Форсирование диуреза с использованием осмодиуретиков и с подщелачиванием мочи. В тяжелых случаях — внепочечное очищение, ЗПК. Борьба с обезвоживанием, ацидозом (вливание плазмозаменителей, растворов натрия хлорида, натрия гидрокарбоната или триамина), гипоксией (оксигенотерапия, ИВЛ). Борьба с гипертермией (физическое охлаждение). При судорогах — сибазон, оксифурилат натрия

Вещество	Симптоматика	Лечение
Антифрнзы (основное в них — этиленгликоль, превращающийся в шавелевую кислоту)	Сначала — легкое опьянение. Постепенно нарастает раздражение ЖКТ: рвота, понос, спастические боли. Жажда. Гипокальциемия, сопровождающаяся тонико-клоническими судорогами. Выпадение шавелевокислого кальция в канальцах почек, почечная недостаточность с олиго- или анурией. Сердечно-сосудистая недостаточность	Борьба с артериальной гипотензией: вливание плазмозаменителей, введение глюкокортикоидов, норадреналина. Вливание кальция глюконата или хлорида. Обильное питье или вливание жидкостей для предотвращения выпадения осадков в канальцах почек. При появлении почечной недостаточности — гемодиализ
Атропин и его группа (красавка, белена, платифиллин, скополамин)	Расширенные зрачки, не реагирующие на свет. Сухость слизистых оболочек, хриплый голос, затруднения глотания. Тахикардия, гипертермия, покраснение кожи. Нарушение сознания, возникновение галлюцинаций, судороги, сменяющиеся угнетением ЦНС, прекращение дыхания. Парез кишечника, мочевого пузыря	Форсирование диуреза. Введение физостигмина или галантамина. Физостигмин повторно — через 30 мин...1 ч, галантамин — через 1...2 ч, до выхода из комы. Для устранения пареза кишечника и тахикардии (если не вводили физостигмин или галантамин) — прозерин. При умеренном возбуждении и небольших судорогах — магнезия сульфат. В тяжелых случаях — оксифутират натрия, оксигенотерапия, ИВЛ
Барбитураты (барбитал, барбамил, тамминал, фенobarбитал и пр.)	Постепенно нарастающее угнетение ЦНС: сонливость, угнетение рефлексов, наркоз, угнетение дыхания, падение артериального давления. Расслабление гладкомышечных сфинктеров: нижнего сфинктера пищевода, пилорического, мочевого пузыря, внутреннего анального. В результате: регургитация, непроизвольное мочеиспускание, дефекация. Усиленная бронхорея, нарушение проходимости дыхательных путей. Угнетение сердечно-сосудистой системы: падение артериального давления, ослабление силы сокращений сердца. Гипоксия, ацидоз, снижение температуры тела. Угнетение иммунных процессов	При раскрытии сфинктеров — отсасывание содержимого желудка (а не промывание). При отравлении фенobarбиталом или барбиталом — форсированный диурез, в более тяжелых случаях — гемодиализ, гемосорбция. При отравлении барбамилом, тамминалом натрия — лучше перитонеальный диализ. Поддержание проходимости дыхательных путей. При угнетении дыхания — вспомогательное или искусственное дыхание, оксигенотерапия. При падении артериального давления — плазмозаменители, глюкокортикоиды, норадреналин гидрохлорид. Борьба с ацидозом. При ослаблении деятельности сердца — строфантин. Согревание больного, введение антибиотиков (сразу при поступлении в больницу). Профилактика отека легких и мозга
Бензин, керосин, скипидар	Особенно опасна ингаляция: угнетение ЦНС; раздражение и воспаление легочной ткани постепенно захватывает целую долю и даже все легкое. Может быть геморрагический отек легких. При попадании через рот — тошнота, рвота, повреждение дыхательных путей и почек (т. е. элиминирующих систем). Воспаление, отек легких; дыхательная и почечная недостаточность (последняя особенно при отравлении скипидаром). Гематурия, альбуминурия, в тяжелых случаях — анурия. Осложнения: отравление бензином, керосином может привести к последующей пневмонии, плевриту	Внутренние противопоказаны! Промывание желудка после вазелинового масла. Активированный уголь. Профилактика отека легких. Полный покой, согревание, преднизолон, аскорбиновая кислота с рутином. Антибиотики (преимущественно полусинтетические пенициллины). Оксигенотерапия, при угнетении дыхания — ИВЛ. При падении артериального давления — переливание плазмы, плазмозаменителей (если нет отека легких), глюкокортикоиды, мезатон, ангиотензинамид (адреналин, норадреналин нельзя — опасность аритмии сердца). При отравлении скипидаром — профилактика и устранение почечной недостаточности

Вещество	Симптоматика	Лечение
β-Блокаторы (анаприлин, кордаиум, лабетолол, талинолол и пр.)	Сердечно-сосудистый коллапс: брадикардия, нарушение проводимости, ослабление сокращений сердца, падение артериального давления с ослаблением реакции на катехоламины (норадреналин и пр.). Угнетение ЦНС (сонливость, кома), судороги. Гипоксия, ацидоз. Может быть бронхоспазм	Повторные введения активированного угля (для прерывания зитерогепатической циркуляции). Для поддержания деятельности сердца — изадрин (начальная доза 1...4 мг., последующая инфузия — 10 мг/100 мл); добутамин (начальная доза — 50...100 мкг, затем инфузия — 300 мг в 100 мл, дофамин (начальная доза — 0,25...0,4 мг в минуту, затем 250 мг в 100 мл). Наилучший эффект от глюкагона (начальная доза — 5...10 мг в 5 мин, затем инфузия — 1...5 мг/ч). Атропин 0,5...1 мг за 8 ч — внутривенно (сомнительный эффект). При бронхоспазме — эуфиллин внутривенно в разовой дозе 4...6 мг/кг. При судорогах — сибазон. Гемодиализ и гемоперфузия малоэффективны (вещества концентрированы в мозге, печени, содержимом ЖКТ)
Безиодиазепины (сибазон, феназепам, изопепам, лоразепам, мезапам, хлозепид)	Нарастающее угнетение ЦНС: вялость, сонливость, быстро развивается сердечно-сосудистая недостаточность: аритмия, коллапс. Психическая депрессия, угнетение дыхания, может быть психомоторное возбуждение, клонико-тонические судороги	Для поддержания сердечно-сосудистой системы: строфантин, коргликон, ангиотензинамид. При угнетении дыхания: оксигенотерапия, зтизмизол; в тяжелых случаях — ИВЛ. При психомоторном возбуждении и судорогах — оксидбутират натрия (можно и другие противосудорожные средства). В тяжелых случаях — миорелаксанты. Профилактика отека легких и пневмонии
Димедрол (и другие антигистаминные средства: дипразин, пипольфен, супрастин и пр.)	Признаки угнетения (вялость, сонливость, снижение мышечного тонуса) сочетаются с признаками возбуждения (психомоторное возбуждение, вздрагивания, подергивания, тонико-клонические судороги) ЦНС. В тяжелых случаях — кома, нарушения дыхания и сердечных сокращений. При отравлении димедролом — гиперемия кожи, расширение зрачков с пониженной реакцией на свет, учащение пульса	Рвотные неэффективны. Необходимо повторное введение активированного угля (для прерывания зитерогепатической циркуляции). Форсированный диурез. Внепочечное очищение малоэффективно (высока связь с белками плазмы; быстро поступают в ткани). Стимуляция обезвреживающей функции печени (основного пути элиминации): глюкоза, глюкокортикоиды. При психомоторном возбуждении — оксидбутират натрия. При угнетении ЦНС — физостигмин, эфедрин. При угнетении дыхания — оксигенотерапия, в тяжелых случаях — ИВЛ
Кислоты (любые)	Отек слизистой оболочки рта, зева, миндалин, гортани: нарушения дыхания, тяжелейшие боли. Рвота с кровью, кровавый понос. Двигательное и психическое возбуждение. Учащение пульса, повышение артериального давления (зрительная фаза шока), снижение диуреза, повышение температуры тела. Переход в торпидную фазу шока (чем раньше, тем хуже прогноз); резкое падение артериального давления, развитие сердечно-сосудистой недостаточности. Отек легких, нарушение водно-солевого обмена. Ацидоз	Как можно раньше (первые 2 ч) промывание желудка. Промедол внутримышечно (перед промыванием и затем несколько дней). При транспортировке — введение анальгетиков или вдыхание смеси закиси азота с воздухом (50:50). Протившоковая терапия: влияние плазмы, плазмозаместителей, глюкокортикоидов, норадреналина гидротартрата. Ликвидация обезвоживания; форсированный диурез, сердечные гликозиды. Повторные приемы окиси магния через рот. Ингаляция змуслины анестезина с антибиотиками в подсолнечном масле

Вещество	Симптоматика	Лечение
Уксусная эссенция (кислота)	Очень быстро — ацидоз, гемолиз эритроцитов, гемоглобинурия, нарушение выделительной функции почек. Почечная недостаточность. Повышение внутрисосудистого тромбообразования, очаги некроза в печени, поджелудочной железе и пр. Постепенно переход к гипокоагуляции — массивные кровотечения (в тяжелых случаях через 10...12 ч, в более легких — через 7 дней).	Как можно раньше, гидрокарбонат натрия — внутрь, внутривенно — для ликвидации ацидоза и беспрепятственного выведения с мочой продуктов распада гемоглобина.
Щавелевая кислота	Гипокальциемия, тетания. Выпадение осадка в почках, почечная недостаточность. Осложнения при отравлении любыми кислотами: острая почечная и печеночная недостаточность, повторные коллапсы, профузные кровотечения, геморрагическая пневмония, прободение желудка.	Форсирование диуреза, вливание препаратов кальция, введение паратгормона. При отравлении любыми кислотами — поддержание функции печени, почек. Повторные ингаляции азотоза с натрия гидрокарбонатом, эфедрином, новоккаином, пенициллином.
Кодии, морфин и другие наркотические анальгетики	Угнетение ЦНС, дыхания, перитонеальный ацидоз. Могут быть спазмы бронхов и повышенная секреция бронхиальных желез (следствие интентивного освобождения гистамина). Рвота, при отравлении фенидином — в течение 12 ч. Гипоксия, ацидоз. Нарушения электролитного обмена. Осложнения: отек легких (часто), отек мозга (редко), угнетение сердечной деятельности, снижение температуры тела. Гиперкинезы, судороги (при отравлении героином — опистотонус), задержка диуреза, дефекации.	При угнетении дыхания начать с введения налорфина (налоксона). При его отсутствии — ИВЛ, оксигенотерапия. Повторное промывание или отсасывание содержимого желудка, введение активированного угля (для прерывания энтерогепатической циркуляции). Борьба с ацидозом (натрия гидрокарбонат, трисамин). Борьба с отеком легких. Согревание. Для поддержания диуреза — вливание жидкостей (если нет отека легких!) — мочу выпускать катетером.
Ксантины (теофиллин, кофеин, теобромин)	Возбуждение ЦНС: гиперрефлексия, тремор, жестикуляция, судороги. Нарушения психики: расстройство ориентировки, бред, галлюцинации. Учащение и углубление дыхания, смежающиеся его угнетением. Тошнота, рвота кофейной гущей, понос с примесью крови; потери калов. Отек легких, мозга. Увеличение частоты сокращений сердца. Может быть фибриляция желудочков. Повышение температуры тела, обезвоживание, ацидоз.	Форсированный диурез. В тяжелых случаях — гемодиализ, гемосорбция, перитонеальный диализ. Вливание плазмы или плазмозаменителей. Вливание раствора натрия хлорида или глюкозы осторожно! Опасность провоцирования отека легких и мозга. Для снижения проницаемости сосудов — глюкокортикоиды, дицинон, аскорбиновая кислота с рутином. При возбуждении ЦНС, гипертермии — аминазин, галоперидол или дроперидол (контролировать артериальное давление — возможность его падения!). При судорогах — сибазон (седуксен), магния сульфат; если дыхание не угнетено — барбитураты. При угнетении дыхания — оксигенотерапия, ИВЛ. При тяжелой рвоте — вливание препаратов кальция. Нельзя адреномиметики, препараты кальция!
Сердечные гликозиды (строфантин, дигоксин, дигитоксин, ацедоксин и пр.)	Различные кардиальные и экстракардиальные симптомы. Кардиальные симптомы: брадикардия, АВ-блок, желудочковые экстрасистолы и тахикардия, фибриляция, остановка сердца.	Повторные назначения активированного угля или холестирамина (для прерывания энтерогепатической циркуляции). Унитиол, специальные антидоты — для связывания и прекращения эффекта гликозидов. Для снижения токсического

Вещество	Симптоматика	Лечение
<p>Спирты</p> <p>этанол (превращается в ацетальдегид)</p> <p>метанол (превращается в формальдегид)</p>	<p>Экстракардиальные симптомы: тошнота, рвота (при любом способе попадания яда), понос, может быть обезвоживание.</p> <p>Зрительные галлюцинации, судороги, угнетение ЦНС. Нарушения гемодинамики, гипоксия, ацидоз, гиперкалиемия</p> <p>Угнетение ЦНС начинается с респираторного, но у детей раннего возраста — сразу с выраженного угнетения. Рано угнетается регуляция сосудистого тонуса: расширение сосудов кожи, увеличение теплоотдачи, падение артериального давления. Ацетальдегид: нарушает работу сердца (еще больше снижается артериальное давление), повреждается печень. У детей — нередко судороги (результат дегидратации мозга, гипокальциемии и в 15...20% гипогликемии). Смерть от паралича дыхания</p> <p>Угнетение ЦНС слабо выражено (возникает через 12...18 ч). Слабость, головная боль, тошнота, рвота. Одышка, боли в спине, конечностях, животе. У многих больных может внезапно развиться слепота: расширение зрачков с отсутствием реакции на свет. Угнетение функции почек. В тяжелых случаях угнетение дыхания, цианоз, кома</p>	<p>действия — трилон В, цитрат натрия (два последних связывают и удаляют кальций из организма; кальций — синергист токсического действия глюкозидов). Инсулин с глюкозой — для ликвидации гиперкалиемии. При желудочковой тахикардии — <math>\beta</math>-блокаторы, дифенин, лидокаин</p> <p>Для ускорения метаболизма в печени — введение фруктозы (250...500 мл 40% раствора) с инсулином (глюкоза менее эффективна: она конкурирует с этанолом за один и те же метаболизирующие ферменты). Для поддержания нормального метаболизма: витамины В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, С. При легком угнетении дыхания нюхать нашатырный спирт, вводить кофеин, пить крепкий чай. При тяжелом угнетении дыхания — оксигенотерапия, ИВЛ. При угнетении сердца — сердечные гликозиды. Для защиты печени — глюкокортикоиды, витамин Е. При ацидозе — гидрокарбонат натрия или трисамин</p> <p>Как можно раньше форсированный диурез, гемодиализ, гемосорбция или перитонеальный диализ. Для предупреждения образования формальдегида — этанол (подросткам глюкозу, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, С). Растворы гидрокарбоната натрия внутрь, ректально, внутривенно — для профилактики и устранения ацидоза</p>
Железо	<p>Рвота кофейной гущей, кровавый понос, обезвоживание. Сосудистый коллапс, цианоз, ацидоз. Нарушение сознания. Может быть повышенная возбудимость. Кровоточивость, отек легких, судороги, кома</p>	<p>Дефероксамин — через рот до промывания, после него; внутримышечно; в тяжелых случаях — внутривенно. Борьба с сосудистым коллапсом (переливание крови, плазмы, плазмозаменителей), глюкокортикоиды, норадреналин. Ликвидация обезвоживания, ацидоза. Борьба с кровоточивостью: витамины С, Р; глюкокортикоиды, дицинон, при снижении уровня протромбина — викасол. Для профилактики вторичной инфекции — антибиотик</p>
Ртуть: через рот	<p>Тошнота, почти постоянная рвота (кофейной гущей), боли в животе, жидкий стул с кровью, тенезмы. Обезвоживание, нарушения ионного баланса. На 2-й день — стоматит, развитие почечной недостаточности (олигурия или анурия). Даже при успешном лечении функция почек долго нарушена. Длительное диспансерное наблюдение — год и больше</p>	<p>Начать с введения унитиола до промывания, после него (при ингаляционном отравлении — ингаляцией), внутримышечно (в тяжелых случаях — внутривенно). Повторные введения унитиола или сукцимера. Борьба с обезвоживанием, ацидозом, нарушениями электролитного обмена. Преднизолон, аскорбиновая кислота, рутин — для снижения проницаемости сосудов</p>
ингаляционно	<p>Тяжелая пневмония: кашель, одышка, цианоз; повышение температуры тела. Рентгенологически: ателектаз, пневмоторакс. В тяжелых случаях — отек легких. Присоединение поноса, солидов, чередующейся с периодами возбуждения</p>	<p>Систематическая обработка полости рта фурацилином, профилактическое введение антибиотиков. При повышенной возбудимости — сибазон. При почечной недостаточности — гемодиализ</p>

Вещество	Симптоматика	Лечение
<p>Свинец</p> <p>Фосфорорганические соединения (карбофос, хлорофос, дихлофос и пр.)</p>	<p>Постепенное исчезновение аппетита, рвота, боли (спастические) в животе, запоры (реже — понос). В крови — снижение числа эритроцитов, гемоглобина, увеличение ретикулоцитов, появление эритроцитов с базофильной зернистостью. Утомляемость, лабильные пульс и артериальное давление; возможен ортостатический коллапс. Наиболее опасна свинцовая энцефалопатия: повышенная возбудимость ЦНС, тремор, судороги, ригидность затылка, потеря зрения, нарушение сознания, кома.</p> <p>Две фазы отравления: 1-я фаза: активация периферических холинэргических систем: миоз, спазм аккомодации, усиленная секреция слюнных, бронхиальных и прочих желез; спазм гладкой мускулатуры бронхов, желудка, кишечника (бронхоспазм, боли в животе, рвота, понос); брадикардия; фибрилляция и фасцикуляция мышц, мышечная слабость, паралич дыхательных мышц. Активация центральных холинэргических структур: психомотторное возбуждение, нарушение координации движений, одышка, тремор, клонико-тонические судороги. Угнетение структур, регулирующих дыхание, кома. Повышение, затем снижение артериального давления, расстройство сердечного ритма. Повышение и последующее падение температуры тела. Метаболические нарушения: гипергликемия, гипокалиемия. 2-я фаза — токсический шок: арефлексия, цианоз, ступение крови, ацидоз; нарушения электролитного состава крови: повышение проницаемости сосудов, кровоизлияния в различные органы, мозг, отек мозга. Осложнения: пневмония, токсический гепатит, инфекция мочевыводящих путей. Последствия: астеноорганический и астеновегетативный синдромы. Нарушения черепно-мозговых нервов, хронические полиневроиты. Длительные нарушения психики</p>	<p>Тетацин-кальций для удаления свинца (стр. 273. Если в моче появится белок, дозу антидота снизить на 50%. Можно пеницилламин (менее эффективен) — стр. 274. Для устранения спазмов — папаверин, атропин. При спастических поносах — спазмолитики, магнезия сульфат. Препараты железа, витамины С, В<sub>2</sub>, В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты, В<sub>6</sub>, В<sub>1</sub>, РР. При судорогах — оксидбутират натрия, сибазон (седуксен). Борьба с гипоксией, ацидозом</p> <p>Начинают с введения атропина и реактиваторов (немедленно при подозрении на данное отравление) до мероприятий по удалению яда (дозы см. в табл. 47). Одновременно центральный м-холинолитик — амизил, м- и н-холинолитик — пентафен. При гипоксии начинают оксигенотерапию, лишь затем — атропин (введение его в гипоксии вызывает фибрилляцию желудочков). Для оксигенотерапии производят интубацию трахеи (после отсасывания слизи). При тяжелом угнетении дыхания — ИВЛ на фоне антидеполяризующих (!) миорелаксантов — тубокурария хлорида, ардуана — в меньших, чем обычно, дозах. Удаление яда — после перечисленных мероприятий. Промывание желудка с натрия гидрокарбонатом. Повторное введение активированного угля и солевого слабительного (нельзя масло, жир, молоко!). Для стимуляции детоксикации препаратов — глюкоза, глюкокортикоиды, аскорбиновая кислота. Для поддержания обменных процессов — кальция пайотенат, пиридоксин, рибофлавин, мононуклеотид, натрия пайгамат. Для подавления судорог — сибазон (седуксен); если нет угнетения дыхания — магнезия сульфат, барбитураты. Для профилактики отека мозга — фуросемид, маннит. Для поддержания сердца — строфантин. При гипертермии (повышающей токсичность ФОС) — жаропонижающие и физическое охлаждение. Полный покой! Антибиотики, десенсибилизирующая терапия</p>

заменителей, маннита (хорошо сочетаются введение низкомолекулярных препаратов с маннитом в отношении 3:1). Это улучшит микроциркуляцию, почечный плазматок и клубочковую фильтрацию. При отравлении гемолитическими ядами маннит особенно полезен, так как, подщелачивая мочу, он препятствует выпадению гемоглобина в осадок и этим предупреждает усугубление почечной недостаточности.

В стадию олигурии (50...60 мл мочи в сутки у детей до 1 года и около 300 мл мочи в сутки — у более старших детей) и анурии следует устранять расстройства водно-солевого обмена, внеклеточную гипергидратацию, гиперкалиемию и нарушения кислотно-основного состояния.

Больному резко ограничивают потребление жидкости. Суточный объем воды равен сумме 25 мл/кг (потеря с перспирацией) и объема выделенной мочи;  $\frac{2}{3}$  этого количества по возможности вводят через рот, остальное — внутривенно. Ребенок не должен получать хлорид натрия внутрь, а при внутривенном введении жидкости изотонический раствор хлорида натрия должен составлять не более  $\frac{1}{5}$  от общего ее объема. Для предотвращения или ликвидации гиперкалиемии необ-

ходимо вводить внутривенно раствор глюкозы с инсулином, «убирающий» калий в ткани. Для снижения токсического действия калия на сердце применяют глюконат кальция. Увеличить выведение калия из организма можно повторными промываниями желудка и назначением осмотических слабительных.

Для связывания аммиака внутривенно вводят глутаминовую кислоту; для ограничения катаболизма — анаболические стероиды (феноболин, метандростенолон); для ликвидации гипохромной анемии — препараты железа и необходимые витаминопрепараты (см. гл. 12). Для подавления микрофлоры в кишечнике и образования в нем аммиака назначают антибиотик, не всасывающийся из кишечника (гентамицин) или не оказывающие нефротоксического действия (ампициллин, эритромицин). Постоянно контролировать функцию сердечно-сосудистой, дыхательной систем, ЦНС. Если развивается ухудшение, необходимо внепочечное очищение.

В полиурическую фазу необходимо бороться с обезвоживанием и в то же время — с гипернатриемией (так как вода выводится в большей степени, чем натрий).

Сведения о мерах при наиболее распространенных отравлениях даны в табл. 49.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1

Таблицы эквивалентных единиц

Коэффициент, на который необходимо умножить величину в мэкв/л, чтобы получить величину в ммоль/л.

Кальций	— 0,5
Хлор	— 1
Калий	— 1
Натрий	— 1

Обозначение и размерность метрических единиц

Кило- (к)	— $10^3$	Пико- (п) или микрометри- (мкмк)	$10^{-12}$
Сантиметры- (с)	— $10^{-2}$	Фемто- (ф)	$10^{-15}$
Милли- (м)	— $10^{-3}$	Атто- (а)	$10^{-18}$
Микро- (мк)	— $10^{-6}$		
Нано- (н) или милли-микро- (ммк)	— $10^{-9}$		

### Приложение 2

Влияние лекарственных средств на результаты лабораторных исследований.

Увеличение числа широко используемых лекарственных средств и производимых в клинике лабораторных исследований неизбежно приводит к воздействию ряда лекарств на результаты лабораторных тестов. Наблюдения такого рода представлены в табл. 1 и 2. Лекарственные препараты могут изменять результаты лабораторных исследований либо за счет своего специфического фармакологического или токсического воздействия, либо за счет влияния на отдельные элементы методики определения того или иного показателя.

Условные обозначения и сокращения в таблицах:

- (+) — увеличение показателя за счет фармакологического или токсического действия;
- (-) — снижение показателя за счет фармакологического или токсического действия;
- (!) — увеличение показателя за счет вмешательства в методику определения;
- (=) — снижение показателя за счет вмешательства в методику определения;
- (x) — имеет место или положительный (ная);
- (П) — см. примечания;
- 5-ОИУК — 5-оксинидолуксусная кислота;
- ВМК — ваидилимидальная кислота;
- МАО — моноаминоксидазы;
- Г-6-ФД — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа;
- Кл. креатинина — клиреис креатинина.

Таблица 1

Влияние лекарственных средств на результаты лабораторных исследований  
 («Basic and Clinical Pharmacology» // Ed. Katzung B. G. — 1984. — P. 817—829).

Препарат	Кровь, плазма или сыворотка													Моча										Другие исследования
	Амилаза	Билирубин	Холестерин	Тест Кумбса	Креатинфосфокиназа	Глюкоза	Тироксин	Щелочная фосфатаза	Калий	Протромбиновое время	Трансаминазы печени	Азот мочевины	Мочевая кислота	Цвет	Катехоламины	Глюкоза	ВМК	5-ОИУК	Кетоновые тела	Порфирины	Белок	Стероиды	Уробилиноген	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Адреналина гидрохлорид			+			+			+				+		П		П							Фосфаты сыворотки — , * при длительном приеме
Азатиоприн (имуран)	П	+	—					+			+		П											
Акрихин		+						+		П	+		—	П										
Аллопуринол		+	—					+			+													Аммоний крови — П, Mg сыворотки — П, эстриол мочи — П
Алюминийсодержащие антациды												+												
Аминогликозидные антибиотики		+	П							+		+									П		П	
Аминокaproиновая кислота					+				+				+	+										Эстриол мочи — П, * при медно-хелатном методе
Ампициллин				×	П						+		+											
Амфотерицин Б		+			+								+								×			
Анаболические стероиды		+	+			П	—			П	П	+	+									П		Калий мочи —
Анаприлин		П				—	П		+		+	+	+	П	П									
Апрессин		П		×		+		П			П		+			!	!							
Аскорбиновая кислота		П											П								П			Кальций сыворотки —
L-Аспарагиназа	+	+	—			+	—	+		+	+										П			
Барбитураты	П	П								П	+													
Бутадион	П	П	+					+		П	+	+	П											

[illegible]

Препарат	Кровь, плазма или сыворотка													Моча										Другие исследования	
	Амилаза		Билирубин	Холестерин	Тест Кумбса	Креатинфосфокиназа	Глюкоза	Тироксин	Щелочная фосфатаза	Калий	Протромбиновое время	Трансаминазы печени	Азот мочевины	Мочевая кислота	Цвет	Катехоламины	Глюкоза	ВМК	5-ОИУК	Кетоновые тела	Порфирины	Белок	Стероиды		Уробилиноген
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Кортикостероиды	П		+			+	-		-	П			П			+							П		Кальций сыворотки — Эстрогены в моче —
Кофеин						+				+				П	+		!	П							
Леводопа		П										+	П	П			П	!	П	-	П			-	
Левомецетин		+												П			П	!	П						
Лидокаин					П												+	П	-						
Лития карбонат		+	-			+	-		+								+	П	-		×				
МАО-ингибиторы						-												П							Аммоний крови — П, сывороточная холинэстераза — П
Меперидин	+	+	+								П												П		
Мепротан		+	+					+			+														
Метилдофа	П	+	-	×				+			+				П	!		П	-				П		
Метиленовый синий			+											П	П										Гемолиз при дефиците Г-6-ФД
Метилциллин									+													×			
Метотрексат		+						+			+	П	П	П								×			
Метронидазол										П	П				П										
Мефенамовая кислота				П																		×			Билирубин в моче — !
Морфин	+	+									П							!			+				
Налидиксовая кислота		+	*			П					+	+						!					П		Лактат сыворотки +, * при желтухе
Нафциллин								+			+	+		+			!	П				П			
Никотиновая кислота (большие дозы)		+	-			+		+			+	+	+	+											
Нитроглицерин																+		+							
Новобиоцин	П																								
Новокаин																					П		П		

Лактат сыворотки +,  
\* при желтухе



[illegible]

### Другие исследователи

Аммоний крови +  
Кальций сыворотки +

Кальций сыворотки +  
Аммоний крови +  
Хлориды сыворотки — П

Сывороточная холинэстераза —  
Креатинин сыворотки +  
Прولاктин сыворотки +

Церулоплазмин сыворотки +  
Железо сыворотки +  
Кортизон плазмы +  
\* при желтухе

Альдолаза сыворотки +  
Кортизон плазмы +  
Лактат сыворотки +

## Примечания к табл. 1 приложения 2

**Адреналин** и адреналиноподобные вещества, используемые при бронхиальной астме, могут ускорить выведение с мочой катехоламинов и ВМК.

**Азатиоприн.** Описано развитие панкреатитов после приема азатиоприна. У больных подагрой препарат может снизить уровень мочевой кислоты в плазме крови.

**Акрихин** окрашивает мочу в желтый цвет. **Аллопуринол** может увеличивать гипотромбический эффект непрямым антикоагулянтам.

**Аминогликозидные антибиотики**, принимаемые через рот, могут снизить в плазме (сыворотке) крови уровень холестерина, аммония у больных с заболеваниями печени, могут вызвать протениурию (ложную и истинную), снизить концентрацию уробилиногена в моче и экскрецию эстрогенов с мочой. Показана способность гентамицина снижать содержание магния в крови.

**Ампициллин**, введенный внутримышечно, может увеличить концентрацию креатинифосфокиназы в плазме крови.

**Анаболические стероиды** могут снижать уровень сахара в крови больных диабетом, увеличивать гипотромбический эффект непрямым антикоагулянтам, повышать активность трансаминаз. При лечении тестостероном возрастает экскреция с мочой 17-кетостероидов, в то время как метилтестостерон не появляется в моче.

**Анаприлин.** У больных с уремией, принимающих анаприлин, может возникать ложное возрастание уровня сывороточного билирубина. При назначении анаприлина (взрослым) в дозах 160 мг/сут и более может выявляться увеличение общего и свободного тироксина в плазме (сыворотке) крови, в то время как уровень трийодтиронина имеет тенденцию к снижению.

**Апрессин.** Иногда имеет место гепатотоксическое действие с увеличением уровня билирубина, щелочной фосфатазы и трансаминаз.

**Аскорбиновая кислота.** Большие дозы могут приводить к ложному возрастанию сывороточного билирубина, ложным результатам анализов мочи на присутствие глюкозы (положительным или отрицательным в зависимости от метода определения). Может вызывать ложное увеличение уровня мочевой кислоты при определении разными методами, кроме ферментных.

**Барбитураты.** При отравлении барбитуратами может снижаться амилаза сыворотки крови. Индукция ферментов печени может приводить к снижению уровня сывороточного билирубина; при редко встречающихся повреждениях печени барбитуратами уровень билирубина возрастает. Длительный прием фенобарбитала как противосудорожного средства приводит к развитию остеопении и повышению щелочной фосфатазы в плазме крови. Барбитураты могут снижать гипотромбическое действие непрямым анти-

коагулянтов. Барбитураты могут увеличивать содержание уропорфиринов при порфирии, провоцируя обострение.

**Бутадион.** Изредка приводит к развитию гепатита с гипербилирубинемией, паротита с повышением активности сывороточной амилазы. Является слабым урикозурическим средством. Существенно увеличивает гипотромбическое действие непрямым антикоагулянтам.

**Валпроат натрия.** Описаны случаи панкреатита с увеличением активности сывороточной амилазы.

**Верапамил** может увеличивать устойчивость к глюкозе больных с инсулиннезависимым диабетом.

**Витамин А.** Итоксикация витамином А может приводить к развитию гепатотоксичности с увеличением уровня билирубина, активности щелочной фосфатазы и трансаминаз в крови.

**Гепарин** может приводить к ложному снижению или повышению (в зависимости от метода) уровня свободного тироксина в крови, может снижать выделение с мочой 5-ОИУК у больных с карциноидным синдромом, приводит к развитию гиперкалиемии у предрасположенных больных из-за снижения синтеза альдостерона. Сообщения о повышении уровня глюкозы в крови, вызываемом гепарином, требуют подтверждения. При приобретенной гемолитической анемии гепарин может быть причиной того, что прямой тест Кумбса становится отрицательным.

**Глюкогон** может усиливать эффект непрямым антикоагулянтам.

**Глюкоза**, введенная внутривенно, может вызывать у некоторых больных глюкозурию. В некоторых работах показано, что нагрузка большими дозами глюкозы может привести к увеличению уровня аммония в крови больных с циррозом печени, однако этот эффект глюкозы незначителен.

**Глютетимид** может ускорять биотрансформацию непрямым антикоагулянтам. Длительный прием глютетимида иногда приводит к остеопении с увеличением активности щелочной фосфатазы и снижением уровня кальция в плазме крови.

**Гризеофульвин** может снижать эффективность непрямым антикоагулянтам; способен увеличивать содержание уропорфиринов при порфирии, провоцируя обострение.

**Дигиталисные гликозиды** при внутримышечном введении повышают активность креатинфосфокиназы в крови.

**Дипиридамид** может вызывать гипогликемию, особенно у пожилых больных. Обладает гепатотоксичностью; в таких случаях наблюдается повышение уровня сывороточного билирубина, активности щелочной фосфатазы и трансаминаз.

**Дифенин.** Имеется тенденция к снижению уровня билирубина за счет индукции микросомальных ферментов печени, но иногда препарат вызывает гипербилирубинемия за счет прямого гепатотоксического действия.

**Железо** может изменять результаты определения кальция в крови методом титрования ЭДТА. Прием железа сульфата и fumarата может приводить к появлению ложного положительного безиндифферентного теста на иалчные крови в стуле.

**Золота соли** могут вызывать возникновение нефротического синдрома со снижением альбуминов и глобулинов плазмы крови.

**Изониазид**. При нитоксикациях препаратом возникает ацидозурия и может возрасти уровень лактата в плазме крови. Описаны глюкозурия и увеличение аммония в крови, однако последнее в некоторых работах не подтвердилось.

**Индометацин** вызывает развитие панкреатита с увеличением активности сывороточной амиллазы. У некоторых больных индометацин приводит к гиперкальциемии.

**Инсулин**, вызывая гипогликемию, приводит к возрастанию освобождения катехоламинов и экскреции их с мочой.

**Йодиды неорганические** иногда приводят к развитию тиреотоксикоза с увеличением уровня тироксина в крови. Могут влиять на результаты определения 17-кетостероидов в моче методом Reddy, Jenkins.

**Йодосодержащие контрастные вещества**. Холангиография может приводить к переходящему повышению активности амиллазы в плазме крови. Контрастные вещества для холангиографии вызывают увеличение уровня сывороточного билирубина.

**Кальцийсодержащие антациды**. Большие дозы кальция карбоната могут вызвать гиперкальциемию.

**Карбамазепин** может вызывать гипербилирубинемию, снижать гипотромбинемическое действие непрямым антикоагулянтов.

**Карбенициллин** при внутримышечном введении может вызывать повышение активности креатинфосфокиназы сыворотки.

**Клиндамицин** при внутримышечном введении у большинства больных вызывает повышение активности креатинфосфокиназы сыворотки.

**Клонидин**. Длительное лечение препаратом приводит к снижению содержания катехоламинов в моче, а внезапная отмена повышает их уровень.

**Клофибрат** повышает устойчивость к глюкозе больных сахарным диабетом, может усиливать гипотромбинемическое действие непрямым антикоагулянтов.

**Кодеин** может повышать активность сывороточной амиллазы, но в меньшей степени, чем другие опиаты. У некоторых больных повышает уровень трансаминаз в крови.

**Колхицин** обладает антигиперонидным действием.

**Кортикостероиды** вызывают панкреатит с повышением уровня амиллазы в крови. Могут повышать требуемые для терапевтического действия дозы непрямым антикоагулянтов. Являются слабыми урикозурическими средствами, но могут вызывать развитие тяжелой гиперурикемии у больных с острой лейке-

мией. Сильные кортикостероиды снижают экскрецию с мочой 17-кетостероидов и 17-оксикортикостероидов.

**Кофеин**. Может приводить к ложному повышению сывороточной мочевой кислоты, определяемой методом Bittner.

**Леводопа** может вызвать ложное повышение уровня билирубина в сыворотке крови и мочевой кислоты, определяемой колориметрическим методом. Действительное повышение концентрации в крови мочевой кислоты также описано. Моча может темнеть при стоянии. Может иметь место ложнонегативная реакция окисления глюкозы, особенно при назначении больших доз. Может влиять на результат определения кетонов в моче с помощью хлорида железа. Под влиянием леводопы наблюдается небольшое возрастание экскреции с мочой ВМК.

**Левометилен** может вызывать (в зависимости от метода анализа) ложное снижение или повышение уровня азота мочевины в крови.

**Лидокаин**, введенный внутримышечно, может повышать активность креатинфосфокиназы.

**Лития карбонат** может несколько увеличивать экскрецию с мочой ВМК.

**МАО-ингибиторы** могут быть опасны у больных с нарушенной функцией печени, повышая содержание аммония в крови. Фенелзин может снижать уровень холинэстеразы в крови.

**Меперидин** может повышать активность трансаминаз у некоторых больных. Мепротан изменяет результаты определения 17-кетостероидов (реакция Циммермана).

**Метилдофа** может вызвать развитие сипаледита с повышением уровня амиллазы. Моча при стоянии темнеет. Обычно не влияет на определение ВМК.

**Метиленовый синий** окрашивает мочу в голубой цвет.

**Метотрексат**. Описаны случаи нефропатии с увеличением азота мочевины. Из-за быстрого лизиса опухолевых клеток может иметь место гиперурикемия.

**Метронидазол** усиливает гипотромбинемический эффект непрямым антикоагулянтов. Может вызывать потемнение мочи.

**Мефеновая кислота** при длительном излечении может привести к развитию аутоиммунной гемолитической анемии. Может усиливать действие непрямым антикоагулянтов.

**Морфин** может увеличивать содержание уропорфиринов при порфирии, провоцируя обострения; у некоторых больных повышает уровень трансаминаз.

**Надидиксовая кислота** в больших дозах или при передозировке вызывает ложное увеличение количества глюкозы в крови. Препарат может быть причиной ложного возрастания количества 17-кетостероидов в моче (реакция Циммермана).

**Нафциллин** в больших дозах может приводить к возникновению ложной реакцией на белок в моче, положительной методом с сульфосалициловой кислотой, и мешать

интерпретации результатов метода с трихлоруксусной кислотой.

**Никотиновая кислота** (большие дозы) может снижать устойчивость к глюкозе, приводя к возникновению существенной гипергликемии и глюкозурии.

**Новобионин** может приводить к развитию желтухи с увеличением уробилина в крови и конъюгированного билирубина.

**Новокаин** может вступать в реакцию с реагентом Эрлиха в тестах на порфирины или уробилиногены.

**Оксациллин** в высоких дозах может вызывать у младенцев азотемию и протеинурию.

**Октадин** обладает противодиабетической активностью и снижает потребность в инсулине.

**Оральные контрацептивы.** У женщин с гиперлипидемией после начала применения препаратов может возрасти уровень амилазы в крови. Описано увеличение уровня холестерина сыворотки. Может возникать снижение гипотромбонемического эффекта непрямого антикоагулянтов. Могут влиять на метаболизм порфиринов в печени, экскреция копропорфиринов с мочой может возрастать. Эстрогенные составляющие оральных контрацептивов могут увеличивать количество связывающих кортизон белков, в результате снижается выведение с мочой 17-кетостероидов и 17-оксикортикостероидов.

**Парацетамол** при передозировке вызывает повреждение печени с гипербилирубинемией. Большие дозы приводят к развитию гипергликемии. Описано ложное снижение уровня глюкозы при использовании для ее определения оксидантно-пероксидазного метода. Может быть причиной ложного увеличения содержания 5-ОИУК в моче (метод с нитрозоафтаоловым реагентом).

**ПАСК.** Есть данные, что препарат может вызывать развитие острого панкреатита с повышением активности амилазы в крови. Может вызывать покраснение мочи, если сосуд для ее сбора незадолго до этого отмывался составом, содержащим гипохлорит. Дает желтое окрашивание с реагентом Эрлиха для определения порфириногена или уробилиногена.

**Пенициллин** (бензилпенициллин). Большие дозы внутривенно вводимой натриевой соли бензилпенициллина могут вызвать гипокальциемию. Калиевая соль бензилпенициллина может привести к развитию гиперкальциемии. Большие дозы пенициллина могут приводить к ложноположительному результату анализа на наличие протеинурии при использовании тестов с помутнением мочи (уксусная и сульфосалициловая кислоты). При внутривенном введении пенициллина может вызывать ложное возрастание уровня 17-кетостероидов (реакция Циммермана).

**Пентазон** вызывает спазм сфинктера Одди, что делает возможным увеличение активности амилазы в крови.

**Примахин** может вызывать желтое окрашивание мочи.

**Пробенецид** может снижать экскрецию с мочой 17-кетостероидов.

**Резерпин** может вызывать слабое увеличение экскреции 5-ОИУК. При длительном назначении снижает в моче уровень катехоламинов и ВМК, а в первые дни приема — повышает.

**Рибофлавин** в больших дозах может вызывать покраснение мочи.

**Рифампицин** тормозит гипотромбонемическое действие непрямым антикоагулянтов. Может вызвать развитие острой почечной недостаточности с повышением уровня азота мочевины в крови. Может вызвать красно-оранжевую окраску мочи.

**Салицилаты.** При длительном использовании больших доз возможно развитие панкреатита с увеличением активности сывороточной амилазы. Большие дозы могут снижать уровень холестерина в крови. Передозировка приводит к увеличению активности креатинфосфокиназы. Салицилаты могут приводить к развитию гипогликемического эффекта (особенно у больных диабетом). При интоксикациях салицилатами может наблюдаться как гипо-, так и гипергликемия. Большие дозы (3...5 г/сут) могут вызывать возникновение урикозурии; меньшие дозы способствуют задержке уратов. Ацетилсалициловая кислота мешает определению 5-ОИУК в моче флюоресцентным методом. Вызывает ложное возрастание уровня в моче ВМК, определяемого разными методами.

**Сульфаниламиды.** Появились сообщения о развитии панкреатита с повышением активности амилазы после приема некоторых сульфаниламидов (сульфасалазин, сульфаметоксазол). Сульфаниламиды могут вызывать желтуху как следствие развития острой гемолитической анемии или гепатотоксичности. Некоторые сульфаниламиды усиливают гипотромбонемическое действие непрямым антикоагулянтов. Могут окрашивать мочу в ржаво-желтый или коричневый цвет. Сульфаниламиды могут реагировать с реагентом Эрлиха при определении порфиринов или уробилиногена, могут ускорять развитие обострений острой интермиттирующей порфирии. Сульфаметоксазол может приводить к развитию ложноположительного результата исследования на протеинурию. Многие сульфаниламиды вызывают развитие кристаллурии с истинной протеинурией.

**Тетрациклины.** Длительное назначение высоких доз у некоторых больных приводит к развитию панкреатита с повышением активности амилазы в крови. Принимаемый внутрь хлортетрациклин может снижать уровень холестерина в крови. Окситетрациклин вызывает гипогликемический эффект у больных диабетом, но не у людей с нормально функционирующей поджелудочной железой. Тетрациклины, вводимые внутривенно, могут снижать уровень протромбина в плазме крови; кроме того, они подавляют жизнедеятельность микрофлоры кишечника, синтезирующей витамин К.

**Тетурам (антабус)** тормозит снижение уровня холестерина в крови, возникающее при

алкогольной абстиненции. Усиливает гипопротромбинемическое действие не прямых антикоагулянтов.

**Тиазидные мочегонные** могут вызвать развитие гипергликемии и глюкозурии у больных, предрасположенных к сахарному диабету. Могут несильно снижать экскрецию кортизона с мочой.

**Триматерен** может вызывать возникновение бледно-голубой флюоресценции в моче.

**Триодотиронин** усиливает гипопротромбинемический эффект кумаринов.

**Фенолфталеин** может окрашивать щелочную мочу от красного до фиолетового цвета.

**Фенотиазины.** Внутримышечное введение аминазина может приводить к увеличению активности креатинфосфокиназы. Хлорпропиксен может вызвать выраженную урикозурию. Фенотиазины могут изменять окраску мочи от розового цвета до красного или красно-коричневого, могут мешать определению диуксусной кислоты в моче, приводить к ложному увеличению уровня в моче 17-кетостероидов (реакция Циммермана). Амниазин может вызывать умеренное снижение экскреции с мочой ВМК.

**Фурадонин** иногда вызывает развитие холестатической желтухи. Может приводить к ложному снижению активности щелочной фосфатазы или истинному повышению ее вследствие развития гепатита. Может придавать моче коричневатый оттенок.

**Фуразолидон** может окрашивать мочу в коричневый цвет.

**Фуросемид** может способствовать развитию панкреатита с увеличением активности амилазы в крови. Небольшое увеличение активности амилазы наблюдается у больных частво.

**Хинидин** может мешать определению 17-оксикортикостероидов с помощью модифицированного метода Reddy, Jenkins, Thorn.

**Хлоралгидрат** может временно (преходяще) увеличить гипопротромбинемический эффект не прямых антикоагулянтов. Большие дозы могут вызвать ложное увеличение азота мочевины в крови. Может провоцировать обострения острой интермиттирующей порфирии. Может мешать флюориметрическому определению катехоламинов в моче и определению 17-оксикортикостероидов модифицированным методом Reddy, Jenkins, Thorn.

**Хлорохин** может давать мочу ржаво-желтой или коричневый цвет. Уропорфирины — см. «Барбитураты».

**Холпропамид.** Холестерин сыворотки под влиянием препарата может возрастать из-за холестаза или снижаться из-за уменьшения синтеза.

**Уропорфирины** — см. «Барбитураты».

**Хлорталидон** вызывает возникновение панкреатита с повышением сывороточной амилазы. Длительное использование больших доз приводит к развитию гипокальциемической миопатии

с увеличением активности креатинфосфокиназы в крови.

**Холестирамин** вызывает гиперхлоремический ацидоз у детей, снижает всасывание тиреоидных гормонов при назначении в пределах нескольких часов после них.

**Цефалоспорины** в больших дозах могут, нарушая функцию почек, увеличивать уровень азота мочевины в крови. Цефалоспорины (исключая моксалактам) могут давать окраску мочи, мешающую определению глюкозы методом восстановления меди. Большие дозы цефалоспоринов могут вызвать ложное увеличение уровня 17-кетостероидов в моче (реакция Циммермана).

**Циклофосфамид.** Быстрый лизис опухолевых клеток у больных с лимфомами или лейкозными может приводить к гиперкалиемии

**Циметидин** может усилить гипопротромбинемическое действие не прямых антикоагулянтов. Феиол, добавляемый к растворам циметидина для внутривенного введения, может сделать мочу зеленой.

**Ципрогептадин (перитол).** Существуют противоречивые данные о влиянии препарата на уровень глюкозы в крови.

**Эритромицин** может вызвать развитие холестатического гепатита с увеличением уровня билирубина в крови, повышение активности трансаминаз из-за гепатотоксичности. Другие соли эритромицина могут вызвать ложное возрастание активности трансаминаз, определяемой колориметрическим методом. Может вызвать ложное увеличение уровня в моче катехоламинов, определяемых флюориметрическим методом.

**Эстрогены.** Оральные контрацептивы могут вызывать развитие панкреатита с возрастанием активности амилазы в сыворотке крови. У женщин в постменопаузальном периоде холестерин крови обычно изменен или снижен. Эстрогены вызывают существенное возрастание количества холестерина и триглицеридов в крови. Могут вызвать увеличение количества кортизонсвязывающего белка в крови, что ведет к умеренному снижению в моче 17-кетостероидов и 17-оксикортикостероидов.

**Этакриновая кислота** может приводить к развитию панкреатита с увеличением активности амилазы. Описаны гипогликемия у больных с уремией и гипергликемия у больных диабетом. При внутривенном введении может вызывать урикозурию, при приеме внутрь — задержку уратов. Может слабо снижать экскрецию кортизона с мочой.

**Этиловый спирт** при острых интоксикациях вызывает развитие миопатии с увеличением активности сывороточных альдолазы, креатинфосфокиназы и аланинаминотрансферазы. Острые интоксикации приводят к усилению гипопротромбинемического действия не прямых антикоагулянтов. Моча после употребления алкоголя имеет изкую плотность.

**Уропорфирины** — см. «Барбитураты».

Таблица 2

Влияние лекарственных средств на некоторые показатели обмена веществ, функции печени и почек, определяемые в сыворотке крови  
[Селезнев Е. Ф. Лабораторное дело. — 1986. — № 11. — С. 649; 1987. — № 6. — С. 468]

Препарат	Показатель	Изменения показателя	Примечания
Аймалин	Билирубин	+	При холестазе
Амидопирин	Билирубин	+	При гемолизе из-за дефицита Г-6-ФД
	Холестерин	+	Химическое взаимодействие с реактивом
Антациды	Креатинин	+	При молочно-щелочном синдроме
Амтринтилин	Билирубин	+	При холестазе (редко)
Амфотерицин Б	Креатинин	+	При нефротоксическом действии
	Клиренс креатинина	—	То же
Барбитураты	Креатинин	+	При почечной недостаточности
Бактрим (бисептол)	Клиренс креатинина	—	Обратимо
Бутадион	Креатинин	+	
Бутамид	Холестерин	—	Ингибирование печеночного синтеза
Витамины:			
А, С	Билирубин	+	Химическое взаимодействие с реактивами
С	Креатинин	+	Изменение цветной реакции
А	Холестерин	+	То же
Д	»	+	»
	Креатинин	+	При гипervитаминозе
К	Азот мочевины	+	То же
	Билирубин	+	При использовании высоких доз у новорожденных или при дефиците Г-6-ФД
Галоперидол	Билирубин	+	При гепатотоксическом действии
	Холестерин	—	Ингибирование синтеза
Гентамицин	Креатинин	+	При нефротоксическом действии
Глибутид	Холестерин	—	Ингибирование печеночного синтеза
Глюкоза	Креатинин	+	Химическое взаимодействие с реактивами
	Билирубин	+	После в/в введения
Гризеофульвин	Клиренс креатинина	—	При нефротоксичности
Декстран	Креатинин	+	Блокирование функции канальцев
Диазоксид	Клиренс креатинина	—	При в/в введении
Диуретики	Креатинин	+	В сочетании с дефицитом натрия
Доксидилин	»	+	При нефротоксическом действии
	Азот мочевины	+	То же
Золота препараты	Холестерин	+	При аллергическом холестазе
Изадрин	Билирубин	+	Химическое взаимодействие с реактивами при определении автоанализатором
Каинамины	Креатинин	+	При нефротоксическом действии
Клофибрат	»	+	То же
Клоидин	»	+	
Левадопа	»	+	Действует как восстановитель
	Клиренс креатинина	+	То же
Линкомицин	Холестерин	—	При гепатотоксическом действии
	Билирубин	+	При холестазе
Метилдофа	Креатинин	+	Химическое взаимодействие при щелочно-пикратном методе
Метилпреднизолон	Клиренс креатинина	+	
Метилурацил	Билирубин	+	При гепатотоксическом действии
Метитиллин	Креатинин	+	При нефротоксическом действии
Меркаптопурий	Мочевая кислота	+	
Митомини	Креатинин	+	То же
	Клиренс креатинина	—	»
Неомицин	Креатинин	+	»
Никотинамид	Билирубин	+	При гепатотоксическом действии

Препарат	Показатель	Изменения показателя	Примечания
Оксациллин	Креатинин	+	Азотемия при использовании высоких доз
Оксодоллин	»	+	При нефротоксическом действии
Олеандомицин	Билирубин	+	При желтухе
Пеницилламин	Креатинин	+	При нефротоксическом действии
Пиндолол (вискен)	Билирубин	-	Химическое взаимодействие с реактивами
Полмиксин	Креатинин	+	При нефротоксическом действии
Пропазин	Билирубин	+	При холестазах
Стрептокиназа	Креатинин	+	При нефротоксическом действии
Стрептомицин	»	+	То же
Теофиллин	Билирубин	+	Химическое взаимодействие с реактивами
Тетрациклины	Креатинин	+	При нефротоксическом действии
Тиазидовые диуретики	»	+	Нефротоксичность при использовании высоких доз
Триамтерен	Клиренс креатинина	-	Примерно у 20% больных
	Креатинин	+	Нефротоксичность при использовании высоких доз
Фенацетин	Клиренс креатинина	-	Снижение почечного кровотока
	Билирубин	+	При гепатотоксическом действии
	Азот мочевины	+	
	Мочевая кислота	+	
	Креатинин	+	Азотемия
Фенобарбитал	Билирубин	+	При гепатотоксическом действии
Фенформин	Азот мочевины	+	При повышении уровня лактатов
	Холестерин	-	Ингибирование синтеза
Фторотай	Билирубин	+	При гепатотоксическом действии
Фурадонин	Креатинин	+	При нефротоксическом действии
Фуросемид	Клиренс креатинина	+	
Хлорбутин	Билирубин	+	При гепатотоксическом действии
Цефалоридин	Креатинин	+	При нефротоксическом действии
Цефалотин	Билирубин	+	При анемии, гемолизе
	Азот мочевины	+	
Этамбутол	Креатинин	+	Редко
	Клиренс креатинина	-	При нефротоксическом действии

## Приложение 3

Использование лекарственных средств у больных с почечной недостаточностью

В данном приложении приведены номограмма (рис. 4) и табл. 1 для ее применения, а также табл. 2. Эти материалы помогают выработать тактику режима дозирования фармакологических средств больным, состояние которых осложнено почечной недостаточностью той или иной степени (Drug Treatment, Sydney. — New York, 1980. — P. 1290—1303).

Используя номограмму и табл. 1, необходимо помнить следующее:

1) приведенные данные и данные, получаемые с помощью номограммы и таблицы, являются приблизительными, усредненными, и могут быть руководством для начала терапии. Эффективность и безопасность любого лекарственного средства необходимо контролировать постоянно у каждого больного в процессе терапии;

2) по ходу лечения необходимо постоянно, повторно, оценивать состояние выделительной функции почек, сравнивать данные с исходными (до начала терапии) и вносить соответствующие коррективы в режим дозирования;

3) номограмма и таблица выполнены на основе данных, полученных при фармакологических исследованиях у взрослых людей, поэтому их использование у детей младшего возраста (до 1 года, а точнее — первого полугодия жизни, особенно периода новорожденности) требует пристального внимания и внесения коррективов, подсказываемых соответствующими главами и разделами настоящего справочника для детской практики;

4) идеальной является такая тактика, когда ориентировочный режим дозирования определяется по номограмме или таблице, а поддержание оптимального терапевтического действия производится по данным мониторингового исследования концентраций лекарства в крови;

5) номограмму нельзя использовать в первые несколько недель от момента острого возникновения почечной недостаточности, так как это время необходимо для стабилизации уровня креатинина в крови. Нельзя использовать номограмму у больных после гемодиализа, пока не стабилизируется плазменный креатинин.

Применение номограммы возможно для веществ, которые полностью или частично выводятся почками в неизменном виде. Номографический метод основан на существовании линейной зависимости между константой скорости общей элиминации лекарственного средства и константой скорости почечной гломерулярной фильтрации, определяемой клиренсом эндогенного креатинина. Эта зависимость позволяет рассчитать индивидуальную скорость элиминации вещества на основе данных о величине клиренса креатинина или его содержания в крови данного больного с почечной недостаточностью. Степень элиминации вещества определяется по номограмме как часть (доля) от степени элиминации вещества при нормальном функционировании почек. Метод приложим к расчетам режима дозиро-

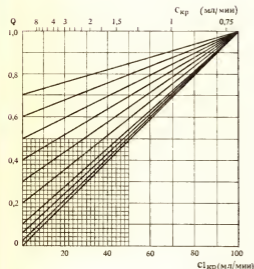


Рис. 4. Номограмма для графического определения у конкретного больного с почечной недостаточностью свойственной его почкам доли ( $Q$ ) от скорости (степени) почечной элиминации лекарства в условиях нормальной выделительной функции почек.

Нижняя абсцисса — клиренс эндогенного креатинина; верхняя — концентрация эндогенного креатинина в плазме крови.

Таблица 1

Данные для расчета режима дозирования лекарственных средств больным с почечной недостаточностью

Препарат	$Q_0^*$	$t_{1/2}^{**}, \text{ч}$	Препарат	$Q_0$	$t_{1/2}^{**}, \text{ч}$
Аллопуринол	0,9!!*3	3(20)*4	Метотрексат	0,2!1	12
Алпrenoлoл	1!1	1,7	Налидиксовая кислота	0,8	1
Амантадин	0,15!	10	Нетидмидин	0,01	2,2
Амикацин	0,01	1,7	Новокаиnamид	0,5!1	3,5
Амидорид	0,5!	6	Оксациллин	0,25	0,5
Амоксициллин	0,1	1	Оксрeнoлoл	0,95!1	1,5
Ампициллин	0,12	0,9	Панкуроний	0,4	2
Амфотерицин Б	0,95!	34	Пентазоции	0,8	2,5
Анаприлин	1!	5	Пиндoлoл	0,3!	3
Апрессин	0,9!1	2,5	Полимиксин Б	0,12	4,5
Атeнoлoл	0,06	5,5	Салбутамол	0,8	4
Ацетилдигоксин	0,3!1	24	Салицилаты	0,8	3
Бензилпенициллин	0,1	0,5	Сизомидин	0,01	2,8
Валпроат натрия	0,45	12	Стрептомицин	0,04	2,8
Ванкомицин	0,03	6	Сульфадиазин	0,45	10
Гентамицин	0,02	2,4	Сульфаметоксазол	0,85	10
Диафеилсульфон (дапсон)	0,9!	20	Сульфаметоксипиридазин	0,5	36
Дигитоксин	0,7!1	170	Сульфизоксазол	0,5	6
Дигоксин	0,3	36	Сульфизомидии	0,08	4,6
Дизопирамид	0,5!	5	Сульфинипиразон	0,55!1	2,3
Диклoкcaциллин	0,3	0,7			
Доксидиклин	0,7	20			
Изоcорбидa динитрат	0,95	8			
Изоиазид			Триметоприм	0,45	12
Быстрые ацетилаторы	0,8	1,3	Тобрамицин	0,02	2
Медленные ацетилаторы	0,5	3,3	Фенамин	0,5!1	12
			Фенобарбитал	0,8	80
Канамицин	0,03	2	Фурадонин	0,5	0,3
Карбеициллин	0,1	1,2	Хинидин	0,8!1	7
Клоксациллин	0,25	0,6	Хлорпропамид	0,8!	36
Клоидин	0,4!	8	Хлорталидон	0,5!	48
Клофибрат	0,1!1	16	Хлортиазид	0,5	10
Колистин	0,1	3	Цефазолин	0,06	2
Кортизон	1	0,5	Цефалексин	0,04	1
Линкомицин	0,4!	5	Цефалоридин	0,08	1,7
Литий	0,02	20	Цефалотии	0,04!1	0,5
Мексидетии	0,9!	12	Цефамандол	0,04	1,2
Миноксидил	0,9!	4	Цефокситии	0,04	0,8
Миноциклин	0,9	18	Цефуроксим	0,07	1,1
Метилдигоксин	0,5!1	70	Циклосерии	0,4!	10
Метилдофа	0,4!	8	Циметидии	0,25!	1,8
Меркаптопурии	0,8!	0,5	Цитарабии	0,9!	2
Метадон	0,8	55	Эритромиции	0,25	1,4
			Этамбутол	0,4!	4

\*  $Q_0$  — это доля элиминации лекарства в условиях анурии от таковой при нормальной выделительной функции почек.

\*\*  $t_{1/2}$  — время полужизни лекарства при нормальной функции почек.

\*3 (!) — возможно образование активных метаболитов; (!!) — доказано образование активных метаболитов.

\*4 Цифры в скобках —  $t_{1/2}$  активных метаболитов.

вания лекарственных средств, приведенных в табл. 1.

**Инструкция для использования номограммы.** Найти величину в табл. 1 и отметить ее на левой ординате номограммы. Соединить отмеченную точку прямой линией (так называемая «дозовая линия») с правым верхним углом номограммы. Точка пересечения этой линии с клиреисом креатинина больного или концентрацией эндогенного креатинина в крови больного, экстраполированная горизонтальной линией на левую ординату номограммы, покажет величину доли ( $Q$ ) от нормальной экскреции вещества, выводимого почками данного больного с почечной недостаточностью.

**Расчет режима дозирования для длительной внутривенной инфузии.** Подсчитанную для больного с нормальной функционирующими почками поддерживающую дозу лекарства (см. вводный раздел справочника) умножают на найденную для данного больного по номограмме величину  $Q$  (для больного с азотемией  $Q = Q_0$ ). Таким образом находят индивидуальную суточную поддерживающую дозу для больного с той или иной степенью почечной недостаточности.

Нагрузочную дозу для больного с почечной недостаточностью можно найти по следующей формуле:

$$D_{\text{нагр}} = \frac{D_{\text{под}}^{\text{норм}} / 24}{0,7/t_{1/2}},$$

где  $D_{\text{под}}^{\text{норм}}$  — величина суточной поддерживающей дозы для больного с нормальной выделительной функцией почек;  $t_{1/2}$  — период полураспада лекарства при нормальной выделительной функции почек.

**Расчет режима дозирования при дробном введении суточной дозы.** После расчетов режима дозирования лекарства больному с нормальной функцией почек (определение нагрузочной и суточной поддерживающей дозы, величины разовых доз и интервалов между ними) можно либо рассчитать величины нагрузочной и поддерживающей доз для больного с почечной недостаточностью и раздробить новую поддерживающую дозу на новые разовые дозы, вводимые с тем же интервалом, что и у больных с нормальной функцией почек, либо использовать разовые дозы, рассчитанные для больного с нормальной функцией почек, но интервал между их введением ( $T$ ) найти, разделив  $t_{1/2}$  на величину  $Q$ , найденную по номограмме. Это правило нельзя использовать при легкой почечной недостаточности ( $Cl_{\text{кр}}$  больше 40 мл/мин) для лекарств, чей  $t_{1/2}$  много короче, чем обычный интервал между разовыми дозами (например,  $t_{1/2}$  гентамицина равен 2,4 ч, а интервал между введениями разовых доз составляет 8...12 ч). В таких случаях интервал между введениями вычисляют, разделив величину обычного интервала между введениями (а не  $t_{1/2}$ ) на величину  $Q$ .

Препарат	$t_{1/2}$ , ч		Выводится неизмененным, %	Характер внепочечной экскреции*	Интервал между дозами, ч
	в норме	при анурии			
<b><math>\beta</math>-адренолитики</b>					
Анаприлин	2...6	1,1...6,2	Незначительно	П	6...12
Атенолол	6...9	$\geq 22$	Большая часть	—	24
Пиридолол	3...4	Слабо повышенной	40	П	12
<b>Анальгетики</b>					
Ацетилсалициловая кислота	2...19*	Без изменений	10*	П	4
Ибупрофен	2		10	—	6
Индометацин	4...12	То же	10...20	П	8...12
Метадон	18...97	13...55	5...22; 58	ЖКТ	6...8
<b>Антигипертензивные</b>					
Апрессин	1...3* 2...4	Удлинен	2...14	П ЖКТ	8 12*
Бензогексоний			Значительно	—	4...6
Диазоксид	21...36	20...53	50	Н	
Клонидин	12,7		41...47		6...8
Метилдофа	8	Удлинен	20...55	П	6
Октадин	120...240		25...50	Н	24
Празозин	1,8...4,6		Незначительно	П	8...12
Резерпин	46...168	87...323	»	П	24
<b>Антидепрессанты</b>					
Амитриптилин	32...40		5	П	8
Имизин	6...20		Незначительно	П	8
<b>Антикоагулянты</b>					
Гепарин	1...2	Удлинен		П	4...6

Коррекция дозы при почечной недостаточности**				Диализ**4	Токсическое действие при почечной недостаточности и примечания
Метод*3	C <sub>кр</sub> , мл/мин				
	> 50	10...50	< 10		
Ум	Без изменений	Без изменений*	50**	—Гем	* Возможно, уменьшение дозы необходимо (бююсвое- мость возрастает, возможна ку- муляция активных метаболит- тов) ** Может снижать почечный кровоток
Ум	То же	50...100	50*		* Увеличить интервал до 48 ч
Ум	»	Без изме- нений	Без изме- нений		Бююсвоемость снижена, по- чечный клиренс уменьшен
У	4	4...6	Избегать	+Гем, Пер	* Салицилат. Может усилить кровоточность, добавить рас- стройства ЖКТ
У	6	8	12		Может добавньт расстройства ЖКТ
Ум	Без изме- нений	Без изме- нений	Без изме- нений		То же
У	6...8	8*	8...12	—Гем, Пер	Выраженный депрессивный эф- фект * Удлинение может не требо- ваться в связи с выведением с калом
У	8, 12*	8, 12*	8...16; 12...24	—Гем, Пер	* Первые цифры — для быст- рых ацетилаторов, вторые — для медленных. Способен на- капливаться, но возрастания нежелательных эффектов нет Может снижать почечный кро- воток
Ум	Без изме- нений	Без изме- нений*	Без изме- нений*	+Гем, Пер	Снижать дозу необходимо при повторном введении (внутри- венно)
Ум	То же	То же	75		
У	6	9...18*	12...24*	+Гем, Пер	* Возможно накопление актив- ных метаболитов * Внепочечная элиминация воз- растает
У	24	24*	24...36*		* Вначале назначают более низкие дозы, чем обычно
Ум	Без изме- нений	См. примечания*			* Лучше избегать назначения, кроме в/в введения
Ум	То же	Без изменений*		—Гем, Пер	
Ум	»	»	»	—Гем, Пер	* Снижение доз у стариков, у которых может наблюдаться острая задержка мочи
Ум	»	»	»	—Гем, Пер	* См. выше
Ум	»	»	»*	—Гем	* При почечной недостаточ- ности возрастает опасность кровотечений. Рекомендуют начинать с меньших доз

Препарат	$t_{1/2}$ , ч		Выводится неизме- ненным, %	Характер внепочечной экскреции*	Интервал между дозами, ч	
	в норме	при анурии				
Варфарин	35...45	—	Незначи- тельно	П	24	
Антипсихотические Аминазин	16...30	—	1...6	П		
Литий	8...41	Удлинен	100	—	8	
Миорелаксанты Дитилин		»		П		
Панкуротин	2,2	4,3	40	П		
Тубокурарин	0,1		33	П		
Мочегонные Амилорид	6...9,5		50	П	12...24	
Диакарб	2,4...5,8		100	—	6	
Спиронолактон	10...35			П	6	
Триамтерен	1,5...2,5			П	12	
Фуросемид	0,3...1,6	1,3...1,4	67	П		
Хлорталидон	51...89		50	Н	24	
Хлортазид	13		100	—	12	
Этакриновая кислота	0,5...1		20	П	6	
Противогистаминные Димедрол	4...10		Незначи- тельно	П	6	
Дипразин					12	
Противогрибковые Амфотерицин Б	18...24	40	5...40	Н*	24	
Противоаритмические Лидокаин	1...2		10...20	—		
Новокаиамид	2,2...4	Удлинен	45...65	П	3...4	
Хинидин	3...16	То же	10...50	П	6...12	
Противомикробные Амикацин	2...3	30	94	—	8...12	
Ампициллин	1...1,5	12...20	50...90	П	6	

Коррекция дозы при почечной недостаточности**				Диализ**	Токсическое действие при почечной недостаточности и примечания
Метод**	Cl <sub>кр</sub> , мл/мин				
	> 50	10...50	< 10		
Ум	Без изменений*				* См. выше
Ум	То же		То же*	—Гем, Пер	Значительный, седативный эффект, острая задержка мочи (старнки), пигментация кожных, галакторея
Ум	»*	Избегать*		+Гем, Пер	* Снижение доз при чрезмерном седативном действии * Мониторирование плазменных концентраций при использовании. Нефрогенный диабет
—	»	Без изменений*			Апноэ может удлиняться
Ум	»	Без изменений	50*		* Большие или повторные дозы дают гиперкалиемию Длительность действия возрастает
Ум	»	»	Без изменений*		* Кумуляция после больших или повторных доз * Длительность действия возрастает при использовании больших или повторных доз
У	24	24*	Избегать*		* Гиперкалиемию (мониторировать К <sup>+</sup> )
У	6	12	»*		* Неэффективен, усиливает ацидоз
У	6	6*	Избегать*		* Гиперкалиемию (мониторировать К <sup>+</sup> )
У	12	12*	»*		См. выше
Ум	Без изменений		Без изменений*	—Гем	* Риск ототоксичности, лучше снизить дозу
У	24	24	48		
У	12	12	Избегать*		* Неэффективен
У	6	6	»*		* Риск ототоксичности, лучше снизить дозу
У	6	6...9	9...12	+Гем	Седативное действие, острая задержка мочи у стариков
У	12	12...18	18...24		См. выше
У	24	24	36	—Гем	* Важное
Ум	Без изменений	Снижение доз*			* При длительной инфузии накопление токсичных метаболитов
У	4	6...12	8...24	+Гем	Аритмии. Длительное существование активного метаболита. Требуется мониторирование в крови препарата и метаболита
У	6...12	6...12	6...12	+Гем	Мониторирование в крови. Активные метаболиты
У	12...18	24...36	36...48	+Гем, Пер	
У	6	6(9)*	6(12)*	+Гем, Пер	* Большие дозы

Препарат	$t_{1/2}$ , ч		Выводится неизмененным, %	Характер выщепочной экскреции*	Интервал между дозами, ч
	в норме	при анурии			
Безилпенициллин	0,5	6...20	58...85	П	6...8
Вайкомицин	6...11	144...240	90...100	—	6
Геитамицин	2...3	35...67	86...100	—	8
Доксициклин	15...24	18...25	33...45	П	24
Карбеициллин	1...1,5	12...15	80...84	П	4...6
Клидамицин	2...4	4,5...6	5...15	П	6
Левомецетин	1,6...3,3	3...7	5...15	П	6
Линкомицин	4,6...5,6	10...13	10...15	П	6
Метациклин	8...14	44	50...60	П	12
Метронидазол	6...12	Удлинен	< 10	П	8
Налидиксовая кислота	1,1...2,5	21	20	П	6
Нафциллин	0,5	1,2...1,5	38	П	6
Оксациллин	0,4	0,5...1,0	40...55	П	6
Окситетрациклин	9...10	47...66	70	П	6
Полимиксин В	3...6	20...35	60...90	—	12
Стрептомицин	2...3	52...100	30...90	—	12
Сульфаметоксазол	7...12	28	30...50	—	12
Тетрациклин	6...10	57...108	48...60	П	6
Триметоприм	9...13	20...49	40...70	П	12
Тобрамицин	2...3	45...70	80...90	—	8
Фурадолин	0,3...0,6	Слабое удлинение	30...40	—	8
Цефазолин	1,75...2	42...69	90...96	—	8
Цефалексин	0,5...1	5...30	90...96	—	6
Цефалоридин	1...1,5	20...23	70...85	—	6
Цефалотин	0,5...1	12...18	60...90	П	6
Цефамандол	0,5...0,9	9...11	100	—	4...6
Цефуросим	1,1...1,4	15	90	—	6...8
Эритромицин	1,4	5...6	15	П	6

Коррекция дозы при почечной недостаточности**				Диализ*4	Токсическое действие при почечной недостаточности и примечания
Метод*3	С <sub>кр.</sub> мл/мин				
	> 50	10...50	< 10		
Ум	100	100	50*	+ Гем, Пер	* Больше дозы
У	6...8	6...8	8...12*	– Гем, Пер	Ототоксичность
У	24...72	72...240	240	+ Гем, Пер	
Ум	75...100	50...75	25...50	– Гем, Пер	* Нет существенной кумуляции, но возрастает азот мочевины
У	24	24*	24*	+ Гем, Пер	Гипернатриемия, гипокалиемический алкалоз
У	4...6	6...12	12...16	– Гем, Пер	
Ум	Без изменений			+ Гем, Пер	
Ум	Без изменений	Без изменений*		– Гем, Пер	Лучше избегать, особенно при терапии > 10 дней
У	6	12	24	– Гем, Пер	Увеличение случаев диареи
–	Избегать			+ Гем, Пер	
У	8	12	24	+ Гем	Нейротоксичность, нарушения ЖКТ
Ум	Без изменений		Избегать	+ Гем	Нарушения ЖКТ, судороги
У	6	6(8)*	6(12)*	– Гем	* В скобках интервалы для больших доз
У	6	6	6(8...12)	– Гем, Пер	Гипернатриемия, гипокалиемический алкалоз
–	Избегать			– Гем, Пер	Ацидоз, увеличение азота мочевины в крови, усиление почечной недостаточности
У	24	36...60	60...96*	+ Гем, Пер	Нефротоксичность, нейротоксичность
У	24	24...72	72...96	+ Гем, Пер	* Лучше избегать
У	12	24	24*	+ Гем	Ототоксичность
У	8...12	12...24	Избегать	– Гем, Пер	* Ухудшение функции почек
У	12	18	24*	+ Гем	См. окситетрациклин
У	8...12	12...36	48...72	+ Гем, Пер	* Повреждение функции почек
Ум	Без изменений	Избегать		+ Гем	Ототоксичность, нефротоксичность
У	8	12	24...48	+ Гем, Пер	Периферические нейропатии, легочная токсичность
У	6	6...12	18...24*	+ Гем, Пер	Судороги
У	6	Избегать		+ Гем, Пер	* 6 ч для инфекций мочевыводящих путей
У	6	6	8...12	+ Гем, Пер	Нефротоксичность, судороги
Ум	100	50...75	50	– Гем, Пер	Нефротоксичность, гемолитическая анемия, судороги (большие дозы)
У	8	8*	12*	+ Гем	
Ум	Без изменений		Без изменений	– Гем, Пер	* Необходимо снизить (у взрослых) дозу (разовую) до 500 мг
					Гепатотоксичность (редко)

Препарат	$t_{1/2}$ , ч		Выводится неизменным, %	Характер внепочечной экскреции*	Интервал между дозами, ч
	в норме	при анурии			
<b>Противоопухолевые</b>					
Азатиоприн	3		50	Н	24
Блеомицин			60	П	2 р/нед
Винкристин	3		Значительно	П	1 р/нед
6-Меркаптопурин	1,5		20	Н	24
Метотрексат	3,5...6,9	Удлинен	90	П	—
Циклофосфамид	3...11	То же	< 25	Н	12
<b>Противоподагрические</b>					
Аллопуринол	2...8	»	30	П	8
Колхицин	20	»	5...17	П	12
Пробенецид	4...12	»	1...5	Н	12
<b>Противоэpileптические</b>					
Гексамидин	3,3...12,5				8...12
Дифенин	8...60	Укорочение	< 5	П	8
Триметин	12...24		1	П	8
Фенobarбитал	48...144		27...50	П	8
<b>Противотуберкулезные</b>					
Изониазид	0,7...4	17	5...27	П	8
ПАСК	1,5	23	40	П	8
Рифампицин	1,5...5	1,8...3,1	15...30	П	24
Стрептомицин	2...3	52...100	30...90	—	12
Циклосерин	15...20	Удлинен	65	П	12
Этамбутол	6...8	То же	75...90	—	24
<b>Сердечные гликозиды</b>					
Дигитоксин	168...192	240	< 30	П	24
Дигоксин	30...40	87...100	76...85	ЖКТ	24
Лантозид	33...36	Удлинен	Значительно	ЖКТ	24
Метилдигоксин	43	100		ЖКТ	24
Строфантин	21	60...70	10...30 37...50	ЖКТ	12...24
<b>Разные препараты</b>					
Амитадин	9...37		90		12
Баклофен	3...4		> 75		8
Пеницилламин	> 7		Значительно		6

Коррекция дозы при почечной недостаточности**				Диализ*4	Токсическое действие при почечной недостаточности и примечания
Метод*3	C <sub>кр</sub> , мл/мин				
	> 50	10...50	< 10		
У	24	24	24...36	+ Гем	Гиперурикемия Нейротоксичность
Ум	100	100	50...75		
	Без изменений		Без изменений		
У	24	24...36	24...48	+ Гем	Кардиотоксичность Гепато- и нефротоксичность
Ум	Без изменений	75	50		
У	12	12	18...24	+ Гем	Усиление миелоидного торможения, гиперурикемия
У	8	8...12	12...24		Сыпи, расстройства ЖКТ * Без изменения при однократном введении
У	12	12	18*		
Ум	Без изменений	Избегать*			* Неэффективен
У	12	12...18	18...24	+ Гем	Сильный седативный эффект, дефицит витамина В <sub>6</sub>
—	Без изменений			+ Гем	
У	8	8...12	12...24		Нейротоксичность, нефротический синдром Сильный седативный эффект
У	8	8	8...16		
У	8	8	8(12)*	+ Гем, Пер	Периферическая нейропатия * Для медленных ацетилаторов
У	8	12	Избегать	+ Гем	
	24	24	24		Усугубляет нарушения ЖКТ, ацидоз Снижение доз при гепаторенальных нарушениях
У	24	24...72	72...96		
У	24	Избегать		+ Гем, Пер	Нарушения настроения Токсичен для зрения, периферическая нейропатия
У	24	24...36	48	+ Гем, Пер	
Ум	Без изменений		50...75	— Гем, Пер	
Ум	100	25...75	10...25	— Гем, Пер	
У	24...36	36...48	48...72		
У	24...36	36...48	48...72		
Ум	Без изменений	25...75	10...24		
У	12...24	24...36	36...48		
Ум	Без изменений	Снизить дозу			Нейротоксичность
	Снизить дозу				
У	6	9...12	12...24		Гипотония мышц, усталость Нефротический синдром

Препарат	$t_{1/2}$ , ч		Выводится неизменным, %	Характер внепочечной экскреции*	Интервал между дозами, ч
	в норме	при анурии			
Пропилтиоурацил	1...2	8,5			8
Салбутамол	2,7...7,1		40...50		6...8
Тиопентал	3...8		< 1		
Хингамин	72	Удлинен	50...70	Н	24
Циметидин	2	5	40...70	П	6

\* П — печень; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; Н — точно неизвестно.

\*\* Необходимо проводить под контролем терапевтического мониторинга, особенно если лекарство

\*\* У — увеличение интервала между дозами, цифры показывают величину интервала в часах;

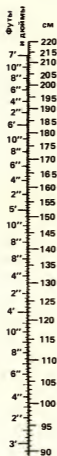
\*\* Гем — гемодиализ, Пер — перитонеальный диализ; (+) — существенное очищение, (—) — несущественное; отсутствие необходимости в дополнительном введении доз не означает, что диализ будет неэффективен при отравлении данным лекарством.

Коррекция дозы при почечной недостаточности**				Диализ*4	Токсическое действие при почечной недостаточности и примечания
Метод*3	Cl <sub>кр.</sub> мл/мин				
	> 50	10...50	< 10		
Ум	100	75	50		Кардиотоксичность Тахикардия, тремор  * Увеличение активности из-за снижения связывания белками  * Снизить дозу, если лечение длительное * Лучше и дозу снизить
Ум	Без изменений	Снизить дозу			
Ум	То же	То же*			
Ум	Без изменений		Без изменений*		
У	6	8...12	12*		

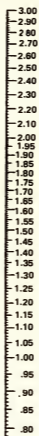
токсично или требуется увеличение интервала между дозами.

Ум — уменьшение величины дозы, цифры показывают величину дозы в процентах от обычной дозы.  
 вениое очищение. Диализ с существенным очищением от данного лекарства может требовать введения  
 препарата из-за незначительного влияния диализа на его концентрацию в крови при назначении в обычных

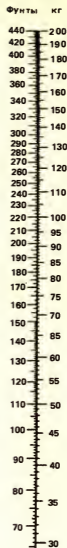
Длина тела



Поверхность  
тела ( $m^2$ )

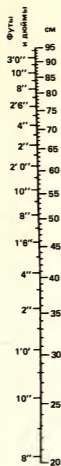


Масса тела

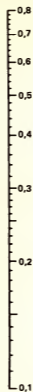


Номограммы для определения величины поверхности тела  
для взрослых

Длина тела

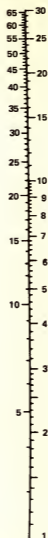


Поверхность тела ( $m^2$ )



Масса тела

Фунты кг



Номограммы для определения величины поверхности тела для детей.

# ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Абомин 66, 201  
 Ааелизии 170  
 Агар-агар 206  
 Адельфан-эидрекс-К 150  
 Аденил 65  
 Аденозинтрифосфорная кислота 277  
 Адреналин 15, 35, 113, 142, 145, 174, 182, 236, 242, 275, 277  
 Адроксон 160, 164, 165  
 Азатиоприн 30, 99  
 Азафен 148  
 Аймалли 138, 266  
 Акрихин 35  
 АКГГ 93, 95, 110  
 Албутерол 176  
 Аллопуринол 30, 170  
 Аллохол 208  
 Алмагель 88, 194  
 Алпронолол 30  
 Алуент 176  
 Ацид 199  
 Альвезин 259  
 Альдактон 126  
 Альдомет 148  
 Алюминия гидроксид 29, 86, 88, 193  
 Амаитадии 27, 39  
 Амбен 66, 164  
 Аметоптерин 100  
 Амидоприн 35, 84, 87, 182, 266, 268, 280  
 Амикацин 37, 227  
 Амилнитрит 274  
 Амилорид 15  
 Амниазин 15, 19, 28, 29, 30, 37, 38, 41, 54, 154, 194, 202, 204, 266, 280  
 Амниалон 70, 71  
 Аминоакрихин 246  
 Аминокапроновая кислота 160  
 Аминос 259  
 Амидодарон 143  
 Амидтриптилин 25, 41, 54, 55  
 Аммония хлорид 31, 183  
 Амоксициллин 212, 215, 219  
 Ампициллин 15, 37, 191, 212, 214, 219, 230  
 АМФ 65  
 Амфоглюкамин 237  
 Амфотерицин 28, 109, 212, 237  
 Аналукс 72, 73  
 Анальгин 37, 40, 84, 279  
 Анаприлин 15, 18, 19, 25, 27, 28, 29, 37, 38, 41, 110, 136, 139, 142, 194, 275, 281  
 Антигоноэцинамид 154, 165, 277  
 Антабус 140  
 Антастман 182  
 Антифомсилан 269, 277  
 Анторфин 82  
 Антуран 86  
 Апоморфин 204, 263, 267  
 Апрессин 15, 18, 27, 35, 116, 142, 150  
 Аргинин 264, 279  
 Ардуан 226, 234  
 Армин 266  
 Аскорбиновая кислота 31, 47, 48, 49-52, 57, 158, 221, 263, 264, 267, 268, 277, 279  
 Аспаркам 47, 134, 255  
 Астмопент 176  
 Атропин 15, 27, 28, 37, 113, 142, 144, 155, 194, 196, 203, 232, 263, 266, 275, 277, 281  
 АТФ 277  
 Ауринофин 97  
 Ауриотоглюкоза 97  
 Ацедоксин 283  
 Ацеклидин 142, 145  
 Ацесоль 259  
 Ацетазоламид 129  
 Ацетилсалициловая кислота 15, 16, 18, 27, 29, 31, 35, 38, 59, 84-86, 89, 90, 91, 127, 140, 163, 170, 171, 204, 280  
 Ацетилшистенин 184  
 Ацефен 72, 73  
 Ацидин-пепсин 201  
 Ацикловир 248  
 Баклофен 71-72  
 Бактрим 239  
 Барбамил 266, 281  
 Барбитал 266, 281  
 Бекламезазон 181, 185  
 Белена 281  
 Бемегрид 276, 278  
 Бенемидин 235  
 Бензилпенициллин 37, 38, 41, 191, 211  
 Бензин 206, 266, 268, 281  
 Безогексоний 121, 277, 279  
 Безол 206  
 Бенфотиамин 53  
 Беротек 176  
 Бстаметазон 188  
 Биогастрон 198  
 Бисакодил 41, 205  
 Бисептол 219, 239  
 Бифидумбактерии 207  
 Бификол 207  
 Бонафтон 248  
 Борная кислота 37  
 Бриканил 176  
 Бринальдикс 124  
 Бромгексин 184  
 Бруфен 89  
 Букарбан 36  
 Буталдон 19, 29, 30, 31, 38, 86-87, 109, 140, 170, 212  
 Бутаид 15, 19, 30, 35, 36, 38, 86, 87, 229, 235  
 Вазелиновое масло 206  
 Вальпроат натрия 29, 77  
 Вальпроевая кислота 36  
 Ванкин 245  
 Вентолин 176  
 Верапамил 18, 25, 110, 140, 142, 275  
 Вермокс 274  
 Верошпирон 126  
 Видарабин 248  
 Викаир 197  
 Викалин 197  
 Викасол 35, 37, 163  
 Винкристин 39  
 Висмута нитрат основной 97  
 Витамин А 43-45, 47, 48, 49, 94, 232  
 Витамин В<sub>1</sub> 52-54, 108  
 - В<sub>2</sub> 54-55, 108, 159  
 - В<sub>3</sub> 55-56  
 - В<sub>5</sub> 56-57  
 - В<sub>6</sub> 53, 57-58, 108, 159  
 - В<sub>12</sub> 53, 59-61, 108, 232  
 - В<sub>15</sub> 60-61  
 - В<sub>с</sub> 58-59, 108, 140  
 - В<sub>т</sub> 63-64  
 - С 49-52, 108, 222  
 - D<sub>2</sub> 45-48, 49, 51, 77, 94, 140, 232, 258  
 - D<sub>3</sub> 45-48, 49, 51, 77, 94  
 - Е 45, 47-49, 94, 108, 158, 159, 232, 263  
 - К 28, 49, 140, 161  
 - Р 52  
 - РР 55-56  
 - U 62, 200  
 - роста 63-64  
 Витогепат 60  
 Вольтарен 89-90  
 Галантамин 145, 275  
 Галоперидол 27, 30  
 Гаммалон 70-71  
 Гаммаиэврин 70-71  
 Гастрогель 194  
 Гастрозепин 195, 196  
 Гастрофарм 200  
 Гексаметиленетрамин 239  
 Гексамидин 30, 36  
 Гексахлорбензол 268  
 Гексахлортан 268  
 Гексенал 75, 278  
 Гемитон 142, 147  
 Гемодез 261, 270  
 Гемостимулин 158  
 Гентамицин 27, 31, 37, 212, 226, 230, 234, 279  
 Гепарин 27, 41, 95, 166, 170, 212, 222, 232, 234, 236  
 Гефарил 199  
 Гипротон 126  
 Гидралазин 116

- Гидрокортизон 27, **91—95**, 235, 277  
 Гидрокснхлорохин 96—97  
 Гидрохлортиазид 229  
 Гидуритмал 138  
 Гипотиазид 125  
 Глассена 206  
 Глибенкламид 86, 36  
 Глибутид 36  
 Глицерин 128, 263, 279  
 Глюкагон 112, 139, 275  
 Глюкоза 109, 128, **253**, 264, 270, 277, 279  
 Глюкозолаи 259  
 Глютетимид 30  
 ГОМК 71, 278  
 Грамурии 150  
 Гризеофульвин 29  
 Гуанетидин 150  
  
 Даксон 101  
 Даралприм 249  
 Дезоксикортикостерона ацетат 36, 201, 256, 264  
 Дезоксирибонуклеаза 66  
 Декларис 244, 250  
 Дексаметазон **91—95**, 176, 188  
 Делалил 96—97, 249  
 Дельвекс 245  
 Де-нол 197  
 Дефероксамин 158, 274  
 Диазепам 30, 38, 39, **73—74**, 75, 204  
 Диазоксид 27, 29  
 Диазолин 186  
 Диакрб 31, 129  
 Динамокс 129, 264  
 Дианабол 159  
 Динафенилсульфон 101  
 Дибазол 251, 279  
 Дигитоксин 29, 30, 95, 103, 106, 235, 266, 269  
 Дигоксин 17, 20, 26, 29, 32, 37, 38, 41, 103, 106, **111**, 204, 266, 283  
 Диклофенак-натрий 89—90, 170  
 Дикумарин 27, 29, 30, 31, 41, 86, 87, 140, 229, 235  
 Димедрол 15, 19, 41, 186, 236, 266, 277, 282  
 Динатриевая соль этилендиамин-тетрауксусной кислоты 274  
 Динатрий хромоглицат 185  
 Дипиридамол 86, 170, **171**, 236  
 Дипироксим 275  
 Диплазии 220  
 Дипразин **186**, 266, 279, 282  
 Дисуль 259  
 Дитизанин 245  
 Дитилин 28, 30, 35, 109, 234, 276  
 Диушфон 250  
 Дифенин 15, 18, 19, 27, 28, 29, 30, 35, 36, 40, 47, 58, 74, 95, 110, 136, 139, 170, 181, 222, 229, 239, 275  
 Дихлорэтан 266  
 Дихлотиазид 15, **125**, 150  
 Дишпинон 166  
 Диэтиленигликоль 268  
 Диэтилстильбэстрол 36  
 Добутамин 131  
 Доксидциклин 232  
 Допамин 130  
 Допаи 36  
 Допегит 148  
 Допмии 130  
 Дофамин 31, 57, 88, **130**, 242, 275  
 Дроперидол 279  
 Дуагастрон 199  
 Дурман 281  
  
 Желатиноль 261  
 Железа закисного сульфат 157, 158  
 — лактат 157, 158  
  
 Задитен 186  
 Закись азота 278  
 Зиксорин 19, 37, 229, 272  
  
 Ибупрофен 15, **89**, 91, 170  
 Идоксуридин 248  
 Изадрин 15, 19, 113, 139, 142, 176, 242  
 Изобарин 150  
 Изонназид 25, 29, 30, 35, 38, 39, 57, 140  
 Изонитрозин 275  
 Изопротеренол 176  
 Имизин 15, 18, 19, 25, 36, 38, 41, 54, 55, 154, 165, 242, 266, 280  
 Имипрамин 142, 280  
 Имидерал 142  
 Индометацин 15, 16, 27, 29, 30, 31, 37, 40, **87—88**, 91, 127, 170, 226, 269  
 Индошил 87—88  
 Инозин-Г 64—65  
 Инозин 64—65  
 Инулин 37, 101, 110, 253, 264, 270, 277, 279  
 Интал 185  
 Интестопан 207, 242  
 Интерферон 248  
 Ипразид 165, 242, 280  
 Ипратропия бромид 180, 182  
  
 Йод 183, 268  
 Йомезан 246  
  
 Кална диштитративисмут 197  
 — йодил 183  
 — оротат 65, 272  
 — перманганат 266, 267, 268  
 — хлорид 127, 134, 255, 281  
 Кальцитонин 256  
 Кальцитрин 110  
 Кальция глюконат 256, 258, 268, 277  
 — карбонат осажденный 197  
 — пангамат 61  
 — пантотенат 57, 108  
 — хлорид 193, 241, **258**, 264, 268, 277  
 Канамидин 15, 37, 38, 226, 234  
 Капли нашатырно-анисовые 184  
 Каптоприл 152  
 Карбамазепин 19, 30, 38, 41, 222  
 Карбахалин 142, 143  
 Карбенциллин 27, 191, 212, 216  
 Карбеноксолон 28, 127, 198  
 Карбоген 278  
 Карбофос 267  
 Карбромал 266  
 Каринтин 63—64  
 Касторовое масло 41, 200, 246  
 Келфизин 238  
 Кеналог 91—95  
 Керещид 247  
 Керосин 206, 266, 268, 281  
 Кетотифен 186  
 Кефзол 218  
 Кефлин 218  
 Кислота азотная 266  
 — амниокапроновая 266, 164, 166  
 — борная 266  
 — глутаминовая 279  
 — легидрохоловая 208  
 — лимонная 268  
 — никотиновая 263  
 — оротовая 248  
 — соляная 266  
 — уксусная 267, 268, 283  
 — хлористоводородная 264  
 — щавелевая 266, 268, 281, 283  
 Клафорин 37  
 Клиндамицин 211, **222**, 226  
 Клоксациллин 212, 214, 232  
 Кломифен 36  
 Клоидин 142, 147  
 Клопамид 214, 229  
 Клофелин 27, 142, 147, 203  
 Кобамамид 59—60  
 Кодени 15, **81—82**, 266, 283  
 Кокаин 268  
 Кокарбоксилаза 53, 54, 108, 264, 272, 277  
 Колибактерии 207  
 Колхицин 29, 36  
 Комбантрин 207, 244  
 Компламин 56  
 Конвулекс 29, 77  
 Контерган 36  
 Контринал 66, 67, 164  
 Конферон 158  
 Коргликон 103  
 Корданум 281  
 Кордарон 143  
 Корданами 276, 277, 278  
 Кордокс 66  
 Кортизон 91—95  
 Кофеин 15, 19, 37, 190, 204, 263, 269, 276, 277, 278, 283  
 Красавка 281  
 Крезол 267  
 Кризанол 97  
 Кромолин-натрий 185, 186  
 Ксантинола никотинат 56  
 Ксикаин 75  
 Ксидит 209  
 Курантил 171

Лабетолол 282  
Лазикс 277  
Леводопа 15, 29, 31, 57  
Левомепропамин 280  
Левометилметил 19, 30, 35, 36, 37, 38, 39, 95  
Лексир 82  
Лириум 74  
Лидокаин 15, 18, 19, 25, 28, 75  
Линкоминин 29, 37, 38, 41  
Лидамид 64, 279  
Липоевая кислота 64  
Листенон 35, 276  
Лития карбонат 27, 28, 29, 38, 39  
Лобелин 278  
Лоразепам 282

Магнезия белая 194  
Магния сульфат 41, 188, 205, 209, 246, 256, 278  
— оксид 194, 262  
— карбонат основной 194  
Мажептил 36  
Манинг 128, 209, 229, 256, 271, 279  
Масло вазелиновое 201, 206, 268  
— касторовое 205, 246, 269  
— облепиховое 200  
— шиповника 200  
Мебендазол 244  
Меди сульфат 69, 267, 268  
Мезапам 282  
Мезатон 15, 154, 165, 242, 277, 280  
Мезим 66, 202  
Мекаптин 273  
Меклофеноксат 72—73  
Мексаза 201, 242, 207  
Мексаформ 207, 242  
Мепротан 30, 37, 38, 266  
Мерказол 39  
6-Меркаптопурин 30, 36, 170  
Меркаптофос 266  
Метадон 36  
Метаквалон 266, 268  
Метандростенолон 159  
Метаиол 266, 268, 284  
Металпротеренол 176  
Метациклид 232  
Метацил 200, 249  
Метацин 196, 203  
Метилдофа 27, 31, 148, 203  
Метиленивый синий 274  
Метилметилсульфония хлорид 62, 200  
Метилморфин 81—82  
Метилловый эфир салициловой кислоты 86, 280  
Метилпреднизолон 91—95  
Метилтиоурацил 38  
Метилурацил 249  
Метоклопрамид 29, 37, 203  
Метоксифлюран 31  
Метоксифлор 266  
Метотрексат 15, 18, 25, 29, 37, 78—81  
Метронидазол 30, 38, 39, 200, 243  
Мефенамовая кислота 29, 88—89, 170

Мидантан 247  
Минипресс 119  
Миноциклин 232  
Могалон 78  
Мономицин 37  
Морская капуста 206  
Морфин 15, 18, 25, 37, 78—81, 266, 268, 275, 283  
Морфоциклин 232  
Мочевина 128, 268, 256  
Мукалтин 183  
Мускарин 275

Надидиксовая кислота 37, 38, 41, 242  
Налоксон 28, 275  
Налорфин 28, 82, 275  
Напроксен 89, 91, 170  
Напронин 89  
Натрия бензоат 183  
— гидрокарбонат 28, 31, 47, 86, 88, 89, 183, 192, 263, 264, 266, 268  
— йодид 183  
— никотинат 56  
— нитрит 266  
— нитроприсид 118, 131, 154  
— оксидбутират 37, 71, 75, 220, 278  
— салицилат 86, 266, 280  
— сульфат 205, 246, 269  
— хлорид 204, 266  
Нафтамон 245  
Нашатырный спирт 266, 268  
Нияламин 131, 165, 176, 242  
Ниазин 55—56  
Нибуфин 266  
Никверин 56  
Никлозамид 246  
Никодин 209  
Никотин 268  
Никотиновая кислота 45, 55—56, 57  
Никотинамид 55, 56  
Никотинин 56  
Ниприд 118  
Нитразепам 78, 140  
Нитроглицерин 28, 115  
Нитроксили 242  
Нитромак 115  
Нитронг 116  
Нитросорбит 28, 116  
Новодин 176  
Новокан 15, 30, 185, 220  
Новокаиамид 15, 28, 35, 137  
Новокаиновая соль пенициллина 213  
Нозепам 74, 282  
5-НОК 242  
Ноксирон 266, 268  
Нонахлорин 114  
Ноотропил 70  
Норадреналин 15, 52, 139, 148, 151, 153, 165, 242, 277, 280  
Норэуфазол 238  
Но-шпа 56  
Нуредол 131

Обзидан 142  
Оксис цика 69  
Оксазепам 74  
Оксазил 142, 245  
Оксафенамид 268  
Оксациллин 37, 212, 214, 232  
Оксидбутират натрия 280  
Оксикобаламин 59—60  
Окситетрациклин 232  
Оксифедрин 114  
Оксиферрискорбон 199  
Оксодолин 126  
Оксодин 247  
Оксалиновая кислота 243  
Октадин 5, 28, 41, 150, 176, 203  
Олеандоминин 37, 41, 212, 222  
Омнопон 81  
Ораза 66, 202  
Орала — регидратационная смесь 266  
Оротовая кислота 65  
Ортофен 89—90  
Орципреналин 41, 176, 275  
Осальмид 208  
  
Панагинин 110, 134, 255  
Пангамовая кислота 60, 61, 279  
Панзинорм 66, 202  
Панкреатин 201  
Пантогам 72  
Пантолон 81  
Пантотеновая кислота 47, 56—57  
Пантрипин 66, 164  
Папаверин 56, 77, 152, 204, 263, 279  
Паратгормон 257  
Парацетамол 15, 29, 30, 35, 84, 86, 204, 229, 266  
ПАСК 19, 29, 35, 87, 140, 163  
Пеницилламин 15, 37, 97, 236, 274  
Пенициллин 27, 31, 53, 87, 95  
Пенициллин-фау 212  
Пенициллиназа 66, 236  
Пентабарбитал 30  
Пентазолин 25, 29, 82  
Пентамида 248  
Пентамин 121, 277  
Пентацин 273  
Пентоксил 200, 249  
Пентоксифиллин 172  
Пепсин 66, 201  
Пергидроль 266  
Перистон 261  
Пероксид водорода 35, 267, 268  
Персантин 171  
Пертуссин 183  
Пилокарпин 15, 142, 145  
Пиндолол 15  
Пипольфен 186, 279, 282  
Пиразил 15  
Пирамем 70  
Пираретам 140  
Пираретам 37, 70  
Пиривинил 245  
Пиритол 72  
Пиридоксаль фосфат 57  
Пиридоксин 31, 53, 57—58, 241, 272, 277

- Пириметамин 249  
 Пиритиол 72  
 Пиритоксин 72  
 Пироксикам 90, 91, 170  
 Пирроксан 151  
 Питутитрин 116  
 Плаквенил 96  
 Плантаглютид 198  
 Платифиллин 196, 281  
 Плоды айиса 183  
 — черемухи 197  
 — черники 197  
 Полиглюкин 261  
 Полидес 261  
 Полимиксин В 233  
 — М 212, 213, 233  
 Польшкортолон 91—95  
 Порошок Булатова 182  
 — Звягинцева 182  
 — корня ревея 206  
 — солодкового корня сложный 206  
 Празозин 119, 151  
 Пратисол 119  
 Преднизолон 91—95, 181, 188, 190, 236, 277, 279  
 Преднизон 91—95  
 Примахин 35  
 Пробенецид 30, 31  
 Прогестерон 36, 40  
 Проднигизин 251  
 Прозерин 28, 56, 142, 145, 275  
 Промедол 82  
 Пропазин 15, 280  
 Пропалиндид 30  
 Птерофен 127  
 Ранитидин 195  
 Раствор Рангера—Локка 259, 267  
 Рауседил 149  
 Реглан 203  
 Резерпин 27, 40, 109, 142, 149, 176, 266  
 Реланиум 75, 278  
 Ремантадин 247  
 Реоглюман 262  
 Реополиглюкин 261, 270  
 Ретаболил 159  
 Ретинол 43—45  
 Рибоксин 64—65, 108  
 Рибонуклеаза 66, 185  
 Рибофлавин 45, 47, 54—55, 279  
 Рибофлавин мононуклеотид 55, 158  
 Риодоксол 248  
 Ристомицин 30, 109, 181, 211, 234, 269  
 Рифампицин 30, 109, 181, 211, 234, 269  
 Ромазулон 198  
 Ротер 197  
 Рутин 166, 277  
 Рыбий жир 45  
 Салазодиметоксин 200  
 Салазопиридазин 200, 239  
 Салазосульфопиридазин 35, 200, 239  
 Салбутамол 28, 41, 176  
 Салициламид 140, 280  
 Салициловая кислота 15  
 Сарколизин 36  
 Седуксен 37, 39, 73—74, 75, 140, 278  
 Семя тыквы 247  
 Севале 206  
 Серебра нитрат 268  
 Серотонин 35, 57, 164  
 Серпазил 149  
 Сибазон 15, 16, 28, 29, 30, 37, 38, 39, 73—74, 75, 140, 204, 220, 278, 280, 282  
 Сизомицин 227  
 Сирепар 60  
 Сироп алоэ с железом 157—158  
 — рвотного корня 204, 267  
 Скипидар 267, 268, 281  
 Скопаламин 15, 281  
 Сок желудочный натуральный 201  
 Соллизин 66, 202  
 Солутан 182  
 Соляная кислота 158  
 Сомбревин 30  
 Сорбит 128, 209, 270, 279  
 Спиролактон 31, 109, 123, 126, 256  
 Спирт этиловый 274, см. также этанол  
 Стрептокиназа 170  
 Стрептолизин 60, 170  
 Стрептомицин 53, 169, 211, 226, 230  
 Стрептоцид 35, 238, 239  
 Стрихин 15, 266, 268  
 Строфантин 37, 41, 103, 107, 275, 283  
 Сукралфат 198  
 Сукцимер 273  
 Сукцинилхолин 35  
 Сульгин 239  
 Сульфадиазин 15, 35  
 Сульфадимезин 238, 239  
 Сульфазин 238  
 Сульфален 238, 239  
 Сульфамониметоксин 238, 239  
 Сульфатипиридазин 15, 38, 238, 239  
 Сульфатипиридин 35  
 Сульфасалазин 29, 200  
 Сульфацил 36, 238, 239  
 Сульфизоксазол 35  
 Супрастин 186, 190, 282  
 Сустак 115, 116  
 Тавергил 41, 186, 190  
 Тазепам 74  
 Тактивин 252  
 Талвин 82  
 Талидомид 36  
 Талинол 282  
 Такальбин 198  
 Таисал 198  
 Тахмалин 138  
 Тельмид 245  
 Тебромин 283  
 Теоникол 56  
 Теофедрин 182  
 Теофиллин 15, 16, 17, 22, 37, 38, 40, 56, 69, 142, 177, 189, 222, 235, 283  
 Тербугалин 15, 41, 176  
 Терпингидрат 183, 184  
 Тетацин-кальций 273  
 Тетрацилин 29, 31, 36, 37, 38, 40, 52, 158, 232, 234  
 Тиамин 47, 52—54, 57, 279  
 Тималин 252  
 Тимарин 252  
 Тииндазол 243  
 Тиопентал-натрий 38, 280  
 Тиопроперазин 36  
 Тиоридазин 15, 266  
 Тиосульфат натрия 274  
 Тиофос 266  
 Тиреоидин 45, 256  
 Тиреокальцитонин 110  
 Тироксин 27, 29  
 ТНАМ 263  
 Тобрамицин 226  
 Токоферола ацетат 48—49  
 Трава багульника 183  
 — душицы 183  
 — зверобоя 197  
 — термопсиса 183  
 Тразикор 143  
 Трентал 172  
 Триампур 126  
 Триамтерен 127, 256  
 Триамцинолон 91—95  
 Трийодтироин 34  
 Тримеридин 82  
 Триметоприм 19, 36, 194, 235, 239  
 Тринитролонг 115, 116  
 Трипсин кристаллический 66, 184  
 Трисамин 47, 263  
 Трибуфен 263  
 Трисоль 259  
 Трифтазин 280  
 Трихлорметафос 266  
 Трихлорэтилен 266  
 Трихопол 39, 200  
 Tromбин 160, 164, 166  
 Тубарин 226  
 Тубокурарин 28, 234  
 Углерод четыреххлористый 206, 267  
 Уголь активированный 207, 268  
 Улькогаст 198  
 Унитол 110, 116, 268, 272, 275, 279  
 Урбазон 91—95  
 Урегит 124  
 Уросульфат 239  
 Уротропин 239  
 Фенадон 266  
 Феназепам 282  
 Феналгин 15, 27, 28, 31, 148, 242, 266, 278  
 Фениасал 246  
 Фениацетин 35, 84, 182, 232  
 Фенилэтин 35

Фенибут 71  
Фейнигидин 47  
Фенилин 86, 87, 169  
Фенилэфрин 154  
Фенкарол 186  
Фенобарбитал 14, 15, 17, 19, 29,  
30, 32, 36, 37, 38, 40, 47, 76—77,  
95, 109, 116, 136, 139, 170, 179,  
181, 229, 266, 272, 278, 281  
Феноксиметилпенициллин 213  
Фенол 267, 268  
Фенолфталеин 35, 40, 205  
Фенотерол 41, 176  
Фенотиазин 19, 36  
Фенитолин 28, 117, 151, 154, 275  
Фефлюрамин 31  
Фенформин 29  
Фепранол 242  
Фербитол 158  
Феррокаль 158  
Ферроплекс 158  
Феррум Лек 159  
Фестал 66, 202  
Фибриноген 160, 164  
Фибринолизин 66, 170  
ФиБС 200  
Физостигмин 15, 145, 275, 278  
Финтоменаднон 164  
Флавинат 55  
Флагил 200  
Фламин 209  
Фолиевая кислота 58—59, 158,  
159, 272, 279  
Фонурит 129  
Формалин 268  
Фортрал 82  
Фосарбин 266  
Фосафен 65  
Фосакол 266  
Фосфалугель 194  
Фосфор белый 267, 268  
Фосфотиамин 53  
Фтазин 239  
Фталазол 239  
Фторотан 27, 37, 175, 278  
Фторурацил 36  
Фторфеназин 15  
Фузидин 211, 234  
Фурагин 241  
Фурадолин 35, 241

Фуразолидон 35, 165, 241  
Фуразолин 241  
Фурантрил 122  
Фурацилин 241  
Фуросемид 15, 17, 27, 29, 31, 47,  
88, 109, 122, 191, 226, 230, 256, 261,  
270, 277, 278  
ФОС 268  
Химопсин 184  
Химотрипсин кристаллический 66,  
185  
Хингами 35, 96—97, 236, 249, 266  
Хинин 15, 27, 28, 31, 35, 38, 109,  
136, 144, 266  
Хинин 35, 37, 266  
Хиноцид 35  
Хлозапид 15, 19, 30, 74, 140, 195,  
282  
Хлексид 240  
Хлоралгидрат 38, 75, 278  
Хлорбутин 36  
Хлордиазепоксид 15, 74  
Хлоридин 249  
Хлорофос 266  
Хлорохин 15, 96—97, 249  
Хлорпромазин 202  
Хлорпропамид 15, 30, 31, 36  
Хлорталидон 126  
Хлосоль 259  
Холекальциферол 45—48  
Холензим 208  
Холестирамин 29, 45, 110, 207  
Холина хлорид 61—62, 64, 272, 279  
Хологон 201  
Холосас 209  
Цветки ромашки 197  
Целанид 103  
Центрофенокси 72—73  
Цепорин 123, 217, 218  
Церукал 37, 203  
Церутил 72—73  
Цефазолин 218  
Цефалексин 37, 218, 219  
Цефалоридин 31, 37, 38, 211, 217,  
218, 226, 234  
Цефалотин 27, 211, 218, 223, 226  
Цефамандол 218, 219  
Цефотаксим 211, 218, 219, 230, 234

Цефуроксим 38, 218, 219  
Цианокобаламин 53, 57, 59—61,  
159, 272, 279  
Циквалон 209  
Цикламин 36, 86  
Циклопропан 175  
Циклофосфамид 39, 59, 229  
Циклофосфан 100  
Циметидин 170, 195, 197  
Цик 68—69  
Цитарабин 36  
Цититон 278  
ЭДТА 110  
Экстракт алоэ 200  
— бессмертника 209  
— кукурузных рылец 209  
— мужского папоротника 245  
Элексир грудной 183  
Эленум 15, 30, 74, 140, 195  
Эмбихин 36  
Эндоксан 100  
Энцетабол 72  
Эпинефрин 116  
Эргокальциферол 45—48  
Эрготамин 15  
Эринит 116  
Эритромидин 19, 37, 41, 211, 212,  
221, 232, 234  
Этазол 238, 239  
Этакриновая кислота 15, 27, 31,  
124, 211, 226, 229, 256  
Этамзилат 166  
Этаминал-натрий 15, 266, 281  
Этаиол 21, 27, 29, 30, 36, 38, 116,  
204, 277, 284  
Этапиразин 280  
Этилсалицилат 281  
Этимизол 189, 269, 276, 278, 280  
Этмозин 138  
Этоксетин 78  
Эуспиран 176  
Эуфиллин 37, 174, 178, 181, 182,  
191, 212, 220  
Эфедрин 15, 28, 31, 151, 154, 174,  
175, 181, 182, 191, 237, 242,  
267, 278  
Эфир 175

**Gusel V. A., Markova I. V.** *Reference book of pediatrician on clinical pharmacology.* — Leningrad: Medicine, 1989. — 320 p.: il.

The book presents general principles of pharmacotherapy in children, pharmacodynamics, pharmacokinetics and indications to using drugs which allows to correctly choose the drug and to individually correct the therapy and control its efficiency. Undesirable effects are described which follow the injection of the drugs, their synergetic and antagonistic effects, forms of production and ways of administration. The material is presented by the syndrome principle.

For pediatricians, pharmacologists.

**Вильям Аиатольевич Гусель**  
**Ирина Валерьевна Маркова**

**СПРАВОЧНИК ПЕДИАТРА  
ПО КЛИНИЧЕСКОЙ  
ФАРМАКОЛОГИИ**

Зав. редакцией *Р. С. Горяинова*  
Редактор *А. Д. Зисельсон*  
Редактор издательства *Н. А. Габузов*  
Обложка художника *В. И. Иванова*  
Художественный редактор *Н. Д. Наумова*  
Технический редактор *Э. П. Выборнова*  
Корректор *Р. И. Гольдина*

**ИБ № 4627. Справочное издание**

Сдано в набор 13.01.89. Подписано в печать 09.08.89.  
М-31733. Формат 70 x 100<sup>1/16</sup>. Бумага кн.-жур-  
нальная, офсет. Гарнитура Таймс. Печать офсетная.  
Усл. печ. л. 26,0. Усл. кр.-отт. 52,33. Уч.-изд. л. 40,65.  
Тираж 300 000 экз. Заказ № 1909. Цена 2 р. 10 к.

Ленинград, ордена Трудового Красного Знамени  
издательство «Медицина», Ленинградское отделение.  
191104, Ленинград, ул. Некрасова, д. 10.

Ордена Октябрьской Революции, ордена Трудового  
Красного Знамени Ленинградское производственно-  
техническое объединение «Печатный Двор» имени  
А. М. Горького при Госкомпечати СССР. 197136,  
Ленинград, П-136, Чкаловский пр., 15.



2 р. 10 к.

18

СВЯТЫХ БОЖИИХ КНИЖИИХ ПРАВЕДИИХ И  
ПРАВОСЛАВНЫХ АПОСТОЛ